

Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

*Tatjana Nikolić*

# **Sinteza sulfimidnih i sulfoksimidnog derivata benzo[*b*]tiofena**

*Diplomski rad*

Osijek, 2012. godina

*Ovaj diplomski rad izrađen je na Odjelu za kemiju Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku pod vodstvom doc.dr.sc. Nele Malatesti. Rad je predan stručnom vijeću na ocjenu radi stjecanja diplome magistra edukacije iz područja kemije.*

*Zahvalila bih se svima koji su svojim savjetima, podrškom i strpljenjem bili uz mene cijelo moje školovanje te pridonjeli izradi ovog diplomskog rada.*

*Posebno bih se zahvalila svojoj mentorici doc.dr.sc. Neli Malatesti na neizmjernog podršci, korisnim savjetima i sugestijama te na prenesenom znanju.*

*Zahvalila bih se i asistentici mr.sc. Valentini Bušić za pomoć pri izradi eksperimentalnog dijela i doc.dr.sc. Dajani Gašo-Sokač te višoj laborantici Ljubici Kolar na pomoći u laboratoriju.*

*Zahvaljujem se i doc.dr.sc. Božici Šuveljak-Žuljević na prenesenom znanju i savjetima vezanim za metodički dio.*

*Posebno hvala mojim roditeljima, sestri i bakama na pružanju velike ljubavi, strpljenja i podrške tijekom studiranja. Hvala za sve!*

*Hvala mojim prijateljima i obitelji što su bili cijelo vrijeme uz mene.*

*Posebna zahvala mom dečku Aleksandru na strpljenju i podršci tijekom mog studiranja te pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada. Hvala i njegovoj obitelji što je bila uz mene.*

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Diplomski rad

Odjel za kemiju

### SINTEZA SULFIMIDNIH I SULFOKSIMIDNOG DERIVATA BENZO[*b*]TIOFENA

Tatjana Nikolić

#### SAŽETAK RADA

Prema dostupnoj literaturi, do danas je poznat samo jedan sulfiliminski derivat benzo[*b*]tiofena te sulfiliminski i sulfoksiminski derivati monocikličkog tiofena. Vođeni tom spoznajom u ovom radu su pripremljeni poznati sulfiliminski te potpuno novi sulfoksiminski derivat benzo[*b*]tiofena. Poznatom sintezom sulfilimina *N*[1λ<sup>4</sup>benzo[*b*]tiofeniliden]-4-metilbenzensulfonamida (**15**) priredio se spoj čijom oksidacijom smo željeli dobiti njegov sulfoksimin. Nakon nekoliko pokušanih oksidacija kao i pripreme drugih analoga prethodno navedenog sulfilimina, uspješno je pripremljen sulfoksimin 4-metil-*N*-[1-okso-1*H*-1λ<sup>6</sup>benzo[*b*]tiofen-1-iliden]benzensulfonamid oksidacijom pomoću H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> reagensa. Sulfoksimin **17** je sulfoksiminski derivat benzo[*b*]tiofena. Usporedbom IR spektra, <sup>1</sup>H i <sup>13</sup>C NMR spektra sulfilimina **15** i sulfoksimina **17** utvrđeno je da se radi o novom spoju.

**Ključne riječi:** heterocikli, benzo[*b*]tiofen, sulfilimin, sulfoksimin, cikloadicija

Stranica: 79; Shema: 14; Slika: 22; Tablica: 1; Literaturnih navoda: 46; Jezik: Hrvatski

Rad je pohranjen u knjižnici Odjela za kemiju.

**Mentor:** doc.dr.sc. Nela Malatesti

**Sastav povjerenstva za obranu:** doc.dr.sc. Dajana Gašo - Sokač

doc.dr.sc. Nela Malatesti

doc.dr.sc. Božica Šuveljak - Žuljević

doc.dr.sc. Martina Medvidović - Kosanović

**Rad prihvaćen:** 21.11.2012. god.

**Datum obrane:** 10.12.2012. god.

<b>BASIC DOCUMENTATION CARD</b>
---------------------------------

J. J. Strossmayer University of Osijek

Graduation Thesis

Department of Chemistry

**SYNTHESIS OF SULFIMIDE AND SULFOXIMIDE DERIVATIVES OF  
BENZO[*b*]THIOPHENE**

**Tatjana Nikolić**

**ABSTRACT**

According to the available literature, up to present date, only one sulfilimine derivative of benzo[*b*]thiophene is reported and several sulfilimine and sulfoximine derivatives of monocyclic thiophene. Guided by this fact, we have prepared the reported sulfilimine and new sulfoximine derivative of benzo[*b*]thiophene that was previously unknown. The known synthesis of sulfilimine *N*-[1 $\lambda$ <sup>4</sup>-benzo[*b*]thiophenylidene]-4-methylbenzenesulfonamide (**15**) was followed in order to oxidise it and to obtain its sulfoximine. After few attempted oxidations, as well as preparations of other analogues of the aforementioned sulfilimine, we have successfully prepared sulfoximine 4-methyl-*N*-[1-oxo-1*H*-1 $\lambda$ <sup>6</sup>benzo[*b*]thiophen-1-ylidene]benzenesulfonamide by oxidation with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> reagent. Sulfoximine **17** is in fact sulfoximine derivative of benzo[*b*]thiophene. The comparison between the IR spectrum, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra of sulfilimine **15** and sulfoximine **17** confirmed this is a new compound with the proposed structure.

**Keywords:** heterocycles, benzo[*b*]thiophene, sulfilimine, sulfoximine, cycloaddition

79 pages; 14 schemes; 22 pictures; 1 table; 46 references; Language: Croatian

Thesis deposited in the Department of Chemistry library.

**Supervisor:** doc.dr.sc. Nela Malatesti

**Reviewers:** doc.dr.sc. Dajana Gašo - Sokač

doc.dr.sc. Nela Malatesti

doc.dr.sc. Božica Šuveljak – Žuljević

doc.dr.sc. Martina Medvidović - Kosanović

**Thesis accepted:** November 21<sup>st</sup>, 2012

**Thesis defence:** December 10<sup>th</sup>, 2012

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
2. LITERATURNI PREGLED.....	3
2.1. Heterociklički spojevi .....	4
2.2. Benzo[ <i>b</i> ]tiofen.....	5
2.2.1. Oksidacija benzo[ <i>b</i> ]tiofena .....	6
2.2.1.1. Benzo[ <i>b</i> ]tiofen 1-oksidi (2).....	6
2.2.1.2. Benzo[ <i>b</i> ]tiofen 1,1-dioksidi (3) .....	7
2.2.2. Reakcije supstitucije benzo[ <i>b</i> ]tiofena i derivata .....	8
2.3. Sulfilimini .....	9
2.4. Sulfoksimini .....	11
2.4.1. Povijest .....	11
2.4.2. Struktura i svojstva sulfoksimina .....	13
2.4.3. Priprema sulfoksimina.....	14
2.4.3.1. Dobivanje iz sulfoksida i sulfilimina .....	14
2.5. 1,3-Dipolarna cikloadicija.....	15
2.5.1. Regioselektivnost i stereoselektivnost 1,3-dipolarnih cikloadicija .....	16
2.5.1.1. Metoda HOMO-LUMO .....	16
2.5.1.2. Diastereoselektivnost .....	18
3. EKSPERIMENTALNI DIO.....	19
3.1. Popis korištenih kemikalija .....	20
3.2. Priprema i reakcije sulfonskog, sulfiliminskog i sulfoksiminskog derivata benzo[ <i>b</i> ]tiofena .....	22
3.2.1. Priprema spoja <b>10</b> - [ <i>N</i> -( <i>p</i> -toluensulfonil)imino]fenil-jodan .....	22
3.2.1.1. Priprema [ <i>N</i> -(benziloksikarbonil)imino]fenil-jodana u mikrovalnoj pećnici s benzil-karbamatom.....	23

3.2.1.2. Priprema [ <i>N</i> -( <i>t</i> -butiloksikarbonil)imino]fenil-jodana u mikrovalnoj pećnici s <i>tert</i> -butil-karbamatom.....	24
3.2.2. Priprema reagensa H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> – P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> .....	25
3.2.3. Sinteza sulfilimina <b>15</b> - <i>N</i> [1λ <sup>4</sup> benzo[ <i>b</i> ]tiofeniliden]-4-metilbenzensulfonamid ili 1-[( <i>p</i> -tolilsulfonil)imino]-1,1-dihidrobenzo[ <i>b</i> ]tiofen.....	26
3.2.3.1. Sinteza analoga spoja <b>15</b> s benziloksikarbonilnom zaštitnom skupinom (Cbz) na dušiku sulfilimina umjesto tosilne (Ts) zaštitne skupine .....	27
3.2.3.2. Sinteza analoga spoja <b>15</b> s <i>t</i> -butiloksikarbonilnom zaštitnom skupinom ( <i>t</i> -Boc) na dušiku sulfilimina umjesto tosilne (Ts) zaštitne skupine.....	28
3.2.4. Detosilacija sulfilimina <b>15</b> .....	29
3.2.5. Oksidacija benzo[ <i>b</i> ]tiofena ( <b>1</b> ) .....	30
3.2.6. Prevođenje sulfona <b>3</b> u sulfoksimin <b>17</b> .....	30
3.2.7. Oksidacija sulfilimina <b>15</b> s oksonom .....	31
3.2.8. Oksidacija sulfilimina <b>15</b> s H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> reagensom.....	32
3.2.9. Cikloadicija sulfoksimina <b>17</b> .....	33
3.3. Instrumentalne metode.....	34
3.3.1. Infracrveni (IR) spektrofotometar .....	34
3.3.2. NMR spektrometar.....	34
3.3.3. Mikrovalna pećnica .....	35
3.3.4. Kristalografska analiza dobivenog sulfilimina <b>15</b> .....	35
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	36
4.1. Sinteza sulfiliminskog analoga benzo[ <i>b</i> ]tiofena - <i>N</i> [1λ <sup>4</sup> benzo[ <i>b</i> ]tiofeniliden]-4-metilbenzensulfonamid ili 1-[( <i>p</i> -tolilsulfonil) imino]-1,1-dihidrobenzo[ <i>b</i> ]tiofen ( <b>15</b> ).....	37
4.1.1. Sinteza sulfiliminskih derivata benzo[ <i>b</i> ]tiofena s benziloksikarbonilnom i <i>t</i> -butiloksikarbonilnom zaštitnom skupinom na dušiku te uklanjanje tosilne zaštitne skupine sulfilimina <b>15</b> .....	41

4.2. Sinteza i reakcije dioksidnog derivata benzo[ <i>b</i> ]tiofena - benzo[ <i>b</i> ]tiofen-1,1-dioksid ( <b>3</b> )	43
4.3. Sinteza sulfoksiminskog derivata benzo[ <i>b</i> ]tiofena - 4-metil- <i>N</i> -[1-okso-1 <i>H</i> -1λ <sup>6</sup> benzo[ <i>b</i> ]tiofen-1-iliden]benzensulfonamid ili 1-[( <i>p</i> -tolilsulfonil)imino]-1,1-dihidrobenzo[ <i>b</i> ]tiofen 1-oksidi ( <b>17</b> )	45
5. ZAKLJUČAK	48
6. METODIČKI DIO	50
6.1. Priprema za izvođenje nastavnog sata	51
6.2. Plan ploče	54
6.3. Prozirnica	55
6.4. Demonstracijski pokus	56
6.5. Radni listić	57
7. LITERATURA	58
8. PRILOZI	62
8.1. IR spektar spoja <b>10</b>	63
8.2. IR spektar spoja <b>14</b>	64
8.3. IR spektar spoja <b>15</b>	65
8.4. <sup>1</sup> H NMR spektar spoja <b>15</b>	66
8.5. <sup>13</sup> C NMR spektar spoja <b>15</b>	69
8.6. IR spektar detosilacije <b>15</b>	70
8.7. IR spektar spoja <b>3</b>	71
8.8. IR spektar sulfilimina <b>15</b> s oksonom	72
8.9. IR spektar spoja <b>17</b>	73
8.10. <sup>1</sup> H NMR spektar spoja <b>17</b>	74
8.11. <sup>13</sup> C NMR spektar spoja <b>17</b>	77
8.12. IR spektar spoja <b>1</b> [43]	78



8.13. IR spektar benzaldoksima .....	79
--------------------------------------	----

# **1. UVOD**

Zanimanje za heterocikličke spojeve te upoznavanje i proučavanje benzo[*b*]tiofena i njegovih sulfiliminskih derivata navelo nas je na istraživanje opisano u ovom radu. Kako do sada nije poznat niti jedan sulfoksiminski derivat benzo[*b*]tiofena, dok sulfiliminski jest, odlučeno je istražiti reakcije sulfiliminskih i sulfoksiminskih derivata benzo[*b*]tiofena. Cilj ovog rada je sintetizirati poznati sulfilimin - *N*[1λ<sup>4</sup>benzo[*b*]tiofeniliden]-4-metilbenzensulfonamid, koji je sulfiliminski derivat benzo[*b*]tiofena te iz njega, oksidacijom s različitim reagensima, pripremiti, po prvi puta, sulfoksiminski derivat benzo[*b*]tiofena. U radu su opisane i druge sinteze koje smo pokušali provesti, kao što je sinteza sulfiliminskih derivata benzo[*b*]tiofena s benziloksikarbonilnom i *t*-butiloksikarbonilnom zaštitnom skupinom na dušiku. Također, opisane su reakcije uklanjanja tosilne zaštitne skupine sulfilimina *N*[1λ<sup>4</sup>benzo[*b*]tiofeniliden]-4-metilbenzensulfonamida te sinteza i reakcije dioksidnog derivata benzo[*b*]tiofena - benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksida. Prikazan je i jedan pokušaj cikloadicije dobivenog sulfoksimina, ali zasad bez rezultata.

Uspješnom sintezom sulfoksiminskog derivata benzo[*b*]tiofena - 4-metil-*N*-[1-okso-1*H*-1λ<sup>6</sup>benzo[*b*]tiofen-1-iliden]benzensulfonamida, ostvaren je postavljeni cilj.

U prvom poglavlju je dan literaturni pregled spojeva i funkcionalnih skupina koje smo istraživali, dakle, benzo[*b*]tiofena, sulfilimina, sulfoksimina, i neke od njihovih reakcija, kao što su 1,3-dipolarne cikloadicije.

U drugom poglavlju je opisan postupak svih napravljenih eksperimentalnih postupaka te dobiveni rezultati.

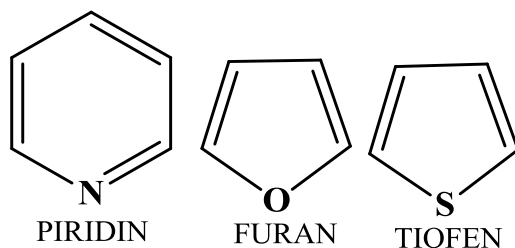
U raspravi, trećem poglavlju su opisani i prikazani rezultati eksperimentalnog dijela.

U četvrtom poglavlju je metodički dio – napisana je nastavna priprema za 8. razred.

## **2. LITERATURNI PREGLED**

## 2.1. Heterociklički spojevi

Heterocikli su vjerojatno najbrojnija skupina organskih spojeva. U heterocikle ubrajamo većinu vitamina, lijekova i neke prirodne spojeve. Heterociklički spojevi su ciklički spojevi u kojima su kao dio prstena prisutni i drugi atomi osim ugljika, tzv. heteroatomi. Najmanje jedan atom u prstenu nije ugljik [1]. Najčešći drugi atomi koji su prisutni kod heterocikla su dušik, kisik i sumpor, a primjeri takvih najpoznatijih jednostavnih heterocikla su piridin, furan i tiofen (slika 1). Prsten najčešće čini pet ili šest atoma [2]. Heterociklički spojevi se, prema tome, dijele prema broju i vrsti heteroatoma (N, S i O), prema ukupnom broju atoma u prstenu (5 ili 6) i ovisno o tome da li imaju kondenzirane prstenove [3]. Često se upotrebljavaju trivijalna imena, dok se prema IUPAC-u nazivi tvore tako da se dodaju nastavci –oksa za heterocikle s kisikom, -tia za heterocikle sa sumporom i –aza za heterocikle s dušikom. Nastavak –ol se piše kod peteročlanih, a –in kod šesteročlanih prstenova [4]. Osim prema IUPAC-u, nomenklatura heterocikla se može odrediti prema Hantzsch-Widmanovom sustavu i to tako da se dodaje prefiks za označavanje heteroatoma, a zatim nastavak koji označava veličinu prstena [5]. Reakcije heterocikla obuhvaćaju širok raspon kemijskih reakcija. Jednostavni heterocikli s dušikom, kisikom i sumpor reagiraju kao amini, eteri i sulfidi. Neke od reakcija heterociklički aromatskih spojeva su elektrofilna aromatska supstitucija, nukleofilna aromatska supstitucija, oksidacija itd. Reakcije peteročlanih i šesteročlanih prstenova heterocikla su slične supstitucijskim reakcijama na benzenskim ugljikovodicima [1].

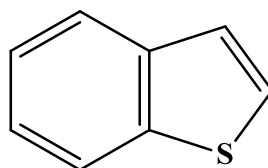


**Slika 1.** *Kemijska struktura piridina, furana i tiofena*

## 2.2. Benzo[*b*]tiofen

Jednostavni heterociklički spoj tiofen je aromatičan, vrlo sličan benzenu po fizikalnim osobinama, ali znatno reaktivniji. Za razliku od benzena može se i 1000 puta brže protonirati na  $\alpha$ -položaju. Iz jednostavnog heterocikla tiofena nastaju benzo-kondenzirani tiofeni, a jedan od njih je benzo[*b*]tiofen [6].

Benzo[*b*]tiofen je aromatski spoj s molekulskom formulom  $C_8H_6S$ . Miris mu je sličan mirisu naftalena. Može ga se pronaći u prirodi i zbog toga se koristi u farmaceutskim istraživanjima. Koristi se kao polazna sirovina za sintezu većih, biološki aktivnih spojeva [7].



**Slika 2.** *Kemijska struktura benzo[*b*]tiofena (1)*

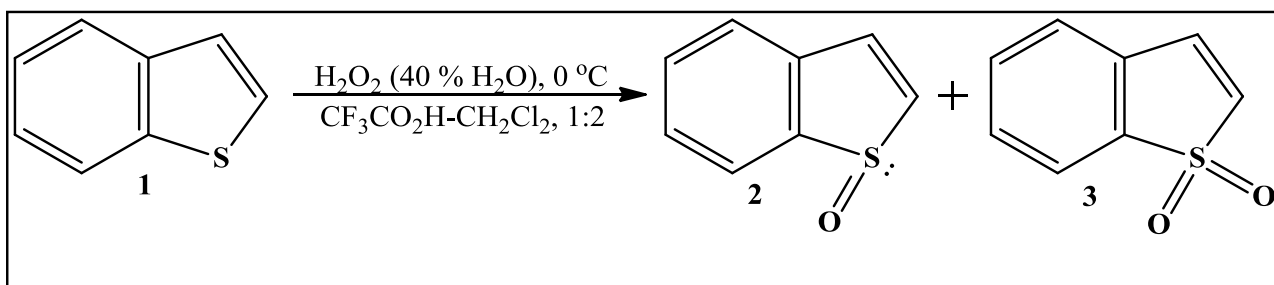
Za razliku od tiofena, benzo[*b*]tiofen je manje reaktivan prema elektrofilnoj supstituciji zbog stabilizacijskog rezonancijskog efekta. Elektrofilna supstitucija se lakše odvija na C-3 položaju nego na C-2 položaju što je posljedica bolje stabilizacije [6]. Poznato je da benzo[*b*]tiofen i slični benzo peteročlani heterocikli imaju značajan aromatski karakter. Postoji samo nekoliko primjera cikloadicijskih reakcija s benzo[*b*]tiofenom, ali, općenito, dvostruka veza između C-2 i C-3 nije jako reaktivna prema dipolima. To je i razumljivo s obzirom da su ti elektroni djelomično delokalizirani i benzo[*b*]tiofen kao stabilan heteroaromatski spoj gubi aromatičnost u prijelaznom stanju cikloadicije [7]. Godine 1999. se započelo s istraživanjima sulfiliminskih i sulfoksiminskih derivata tiofena. Poznato je samo nekoliko sulfiliminskih i sulfoksiminskih derivata tiofena [8]. Sulfoksiminski derivat monocikličkog tiofena se priprema s [*N*-(*p*-toluensulfonil)imino]fenil-jodanom i tetrakis(acetonitril)bakar(I)heksafluor fosfatom [9].

### 2.2.1. Oksidacija benzo[*b*]tiofena

Za oksidaciju benzo[*b*]tiofena koriste se različiti oksidirajući reagensi te se kontroliraju reakcijski uvjeti [7]. Najčešći reagensi za oksidaciju su organske peroksikiseline [10]. Također, koriste se oksidirajući reagensi kao što su vodikov peroksid ili ledena octena kiselina [7].

#### 2.2.1.1. Benzo[*b*]tiofen 1-oksid (2)

Benzo[*b*]tiofen 1-oksid (2) se može pripremiti na više načina (primjerice uz H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, trifluoroctenu kiselinu u diklormetanu (TFA-DCM) [7] ili natrijev metaperjodat [11]) ali ga je teško izolirati te se zbog toga manje proučavao. Benzo[*b*]tiofen 1-oksid nastaje kao međuprodukt koji se ne može izolirati, prilikom oksidacije benzo[*b*]tiofena s vodikovim peroksidom u benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksid (3) (shema 1). Pravim odabirom reagensa, kao što su borov trifluorid dietil eterat i *meta*-klorperoksibenzojeva kiselina ili trifluoroctena kiselina i vodikov peroksid, oksidacija benzo[*b*]tiofena se može zaustaviti na monoksidu [12]. Benzo[*b*]tiofen 1-oksid je jako reaktivan [7] te je vrlo dobar dien u Diels-Alder reakcijama [12].

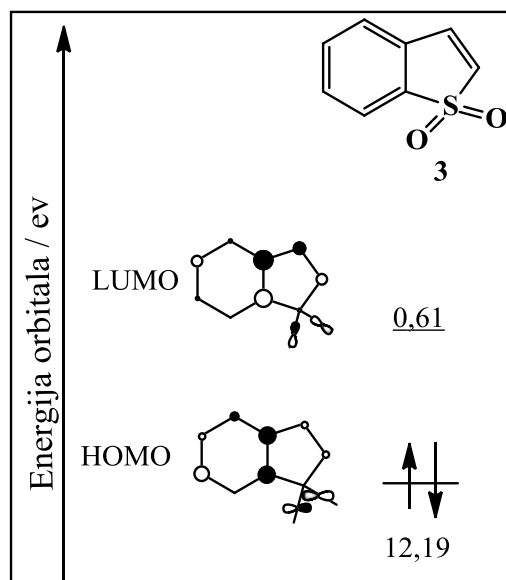


**Shema 1.** Oksidacija benzo[*b*]tiofena (1)[7]

### 2.2.1.2. Benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksid (3)

Poznatiji oksid benzo[*b*]tiofena (1) je benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksid (3). Najčešće se za njegovu pripremu koriste organske peroksikiseline i vodikov peroksid, ali se mogu koristiti i anorganski oksidirajući reagensi kao što su natrijev perborat tetrahidrat u octenoj kiselini ( $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$ ) i fluor u vodi i acetonitrilu ( $\text{F}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ ) [10].

Benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksid pokazuje mnogo veću dipolarofilnu aktivnost, od benzo[*b*]tiofena, jer sulfonska skupina djeluje na smanjenje aromatskog karaktera, za razliku od sumpora sa slobodnim elektronskim parom kod sulfida i dvostruka veza uglavnom je lokalizirana između C-2 i C-3 atoma [7]. Benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksid, također, pokazuje visoku reaktivnost i visoku regioselektivnost u 1,3-dipolarnim cikloadicijama [13]. Teorijom molekulskih orbitala se može objasniti veća reaktivnost 1,1-dioksida. Veća regioselektivnost benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksida se objašnjava boljom polarizacijom najniže nepopunjene molekulske orbitale (LUMO) zbog čega je povećana elektrofilnost dvostruke veze, osobito prema  $\beta$ -ugljiku, dok je najviša popunjena molekulska orbitala (HOMO) malo polarizirana prema  $\alpha$ -ugljiku (slika 3) [7].



**Slika 3.** Energija orbitala benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksida (3) [7]



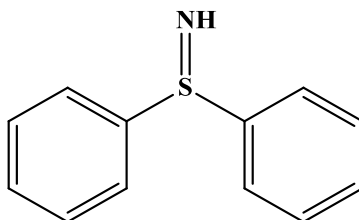
### 2.2.2. Reakcije supstitucije benzo[*b*]tiofena i derivata

Reakcije supstitucije (nitiranje, halogeniranje) benzo[*b*]tiofena se odvijaju na isti način kao i reakcije supstitucije na aromatskim heterocikličkim spojevima [1, 14]. Nitiranje se odvija uz dušičnu kiselinu i sumpornu kiselinu ( $\text{HONO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ ), dok se halogeniranje odvija uz klor i željezov(III)klorid ( $\text{Cl}_2/\text{FeCl}_3$ ), brom i željezov(III)bromid ( $\text{Br}_2/\text{FeBr}_3$ ), *n*-butil klorid i *n*-butil bromid [14].

## 2.3. Sulfilimini

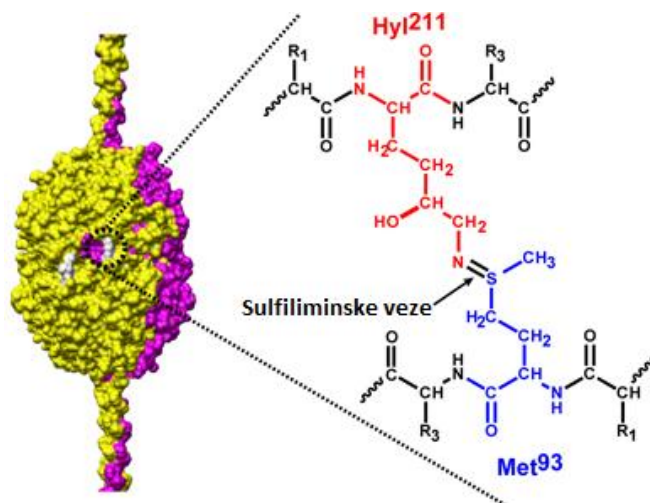
Sulfilimin je opće prihvaćeni trivijalni naziv za sulfimide, spojeve koji sadrže sumpor-dušik dvostruku vezu. Njihov najjednostavniji predstavnik je  $\text{H}_2\text{S}=\text{NH}$  [15], dok složeniji sulfilimini mogu imati iste ili različite skupine na sumporu kao što je npr. *S,S*-difenil sulfilimin prikazan na slici 4. Sulfilimini se mogu dobiti iminacijom sulfoksida ili oksidacijskom iminacijom sulfida, dok oksidacija sulfilimina daje sulfoksimine [7].

Jedan od načina pripreme sulfilimina jeste iminacija sulfoksida pri čemu se koriste *N*-sulfinil-*p*-toluensulfonamid ( $\text{TsN}=\text{S}=\text{O}$ ) ili *N,N'*-bis-(*p*-tosil)sumpordiimid ( $(\text{TsN})_2\text{S}$ ) [16, 17]. Drugi način pripreme sulfilimina je oksidacijska iminacija sulfida pri čemu se koriste *p*-toluensulfonil-azid ( $\text{TsN}_3$ ) i [*N*-(*p*-toluensulfonil)imino]fenil-jodan ( $\text{TsN}=\text{IPh}$ ). Oksidacijom sulfilimina mogu nastati sulfoksimini. Većina *N*-supstituiranih sulfilimina se može oksidirati natrijevim hipokloritom u sulfoksimine te s rutenijevim tetraoksidom. Kalijev permanganat i peroksikiseline, oksidirajući reagensi, djeluju samo u nekim slučajevima [18].



**Slika 4.** *Kemijska struktura S,S-difenil sulfilimina*

Sulfiliminske veze imaju značajnu ulogu kod kolagena IV koji je glavni strukturni element bazalnih membrana čovjeka [19]. Sulfiliminske veze stabiliziraju kolagen IV niti koje se nalaze u ekstracelularnom matriksu. Na slici 5 je prikazana povezanost dva dijela kolagen IV dimera sulfiliminskim vezama između aminokiselina metionina (*Met*93) i hidroksilizina (*Hyl*211) [20].

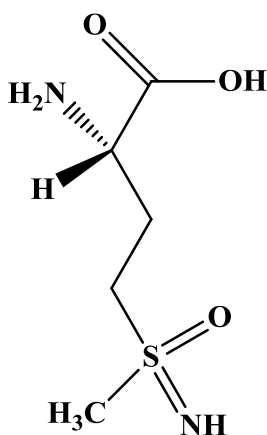


**Slika 5.** Povezanost dva dijela kolagen IV dimera sulfiliminskim vezama[20]

## 2.4. Sulfoksimini

### 2.4.1. Povijest

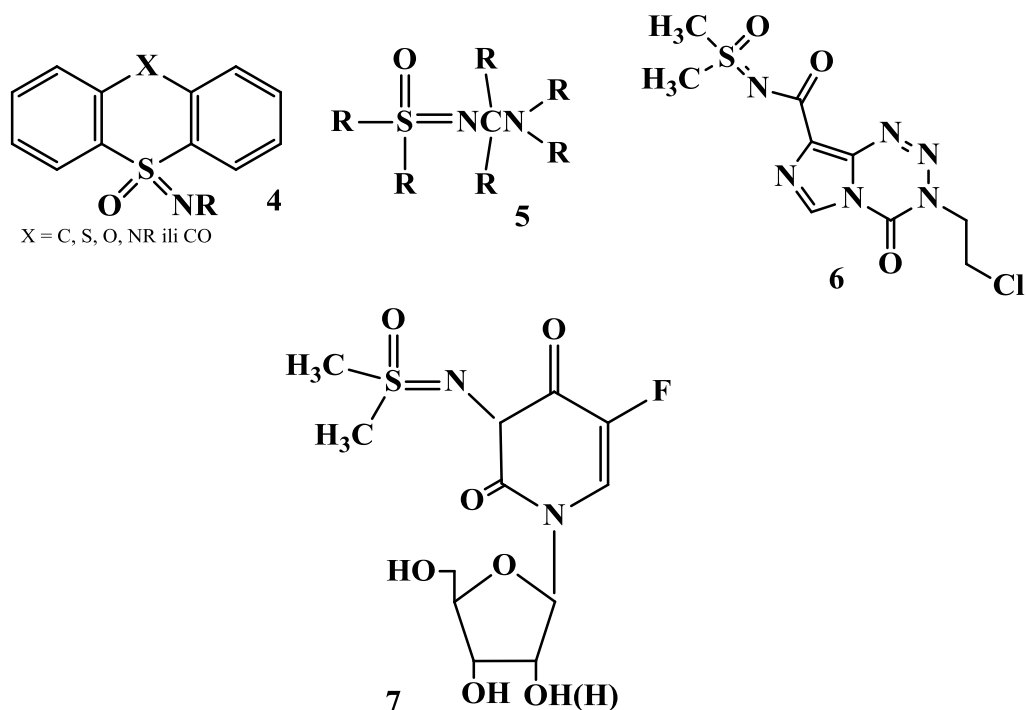
Između 1946. i 1950. godine, u znanstvenoj literaturi, se značajno raspravljalo o toksičnom faktoru koji se pojavljuje u mnogim proteinima tretiranim s tzv. „Agene“, što je zapravo dušikov triklorid [21]. Bentley i Whitehead su radili izolacije toksičnog faktora i identificirali ga kao molekulu empirijske formule  $C_5H_{12}N_2O_3S$ . Novu vrstu molekula su nazvali sulfoksimini, prema prijedlogu Sir R. Robinsona [22], a toksični faktor je nazvan metionin sulfoksimin [21]. Prvi sulfoksimin, metionin sulfoksimin (slika 6), je otkriven 1950. godine kao toksični produkt nastao djelovanjem dušik triklorida na protein pšenice [23]. Toksičnost je rezultat ireverzibilne inhibicije enzima glutamin sintaze [24].



**Slika 6.** *Kemijska struktura metionin sulfoksimina*

Uloga sulfoksimina kao inhibitora enzima je dodatno istražena te je pronašla svoju primjenu u biologiji i kemijskoj medicini. Primjeri takvih spojeva su triciklički sulfoksimin **4** koji posjeduje antihistaminska i sedativna djelovanja te aminoalkilirani sulfoksimin **5** koji ima spazmolitička djelovanja (slika 7). Derivat **6** se može koristiti kao antitumorski lijek za

maligni melanom [21], a sulfoksimin **7** se koristi kod terapije raka [25]. No, metionin sulfoksimin je i dalje najvažniji biološki aktivni sulfoksimin koji ima sposobnost inhibicije enzima, koji posjeduje glutamat kao supstrat. Drugi sulfoksimini posjeduju antihipertenzivna, antialergijska, antivirusna, antigljivična i antiupalna svojstva [24].

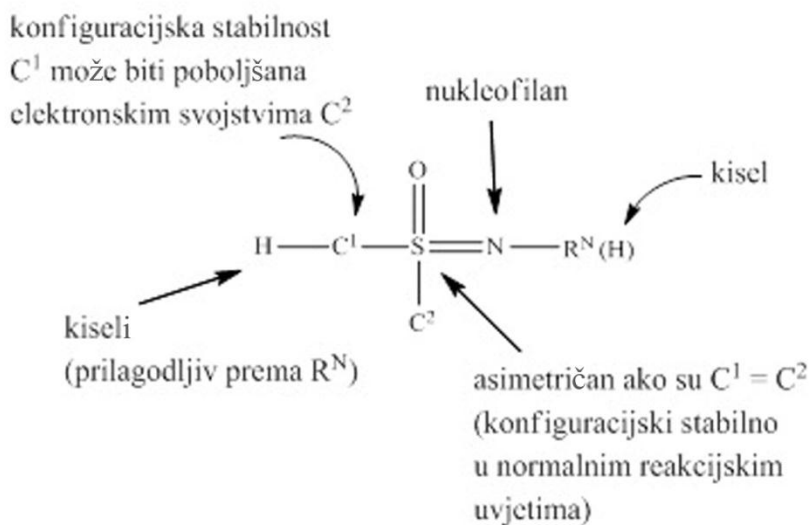


**Slika 7.** Neki biološki aktivni sulfoksimini

Iako je od 1965. službeni IUPAC-ov naziv za ovu grupu spojeva sulfoksimidi, ovaj naziv se mnogo rjeđe upotrebljava [15].

## 2.4.2. Struktura i svojstva sulfoksimina

Sulfoksimini se nazivaju još i „kemijski kameleoni“ zbog mogućnosti različitih reakcija [16]. Sulfoksimini imaju sposobnost stabilizacije susjednih karbaniona i mogućnost stvaranja C-C veza s ugljikovim elektrofilima, a u isto vrijeme se ponašaju i kao izlazne skupine u reakcijama s nukleofilima [21]. Na slici 8 je shematski prikazana njihova raznolika mogućnost reagiranja u kemijskim reakcijama.



**Slika 8.** Raznolika mogućnost reagiranja sulfoksimina [21]

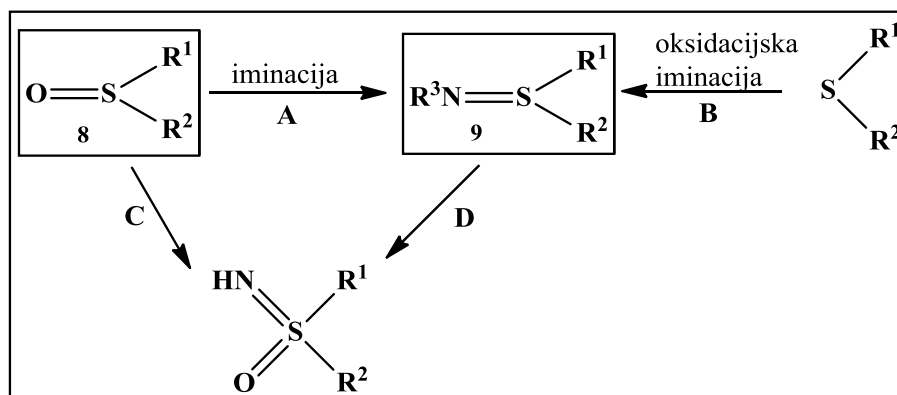
Dušik je nukleofilan pa i kad je deprotoniran.  $\alpha$ -Protoni vezani za sulfoksiminsku skupinu su kiseli, što pojašnjava uspješno reagiranje sulfoksimina u kemo-, regio-, diastereo- i enantioselektivnim reakcijama, te se mogu ukloniti bazama. Sumpor može biti asimetričan, pri čemu obično ima jedan nereagirajući ugljikov supstituent kao što su arilna i *tert*-butilna skupina. Funkcijska skupina sulfonimidola kao cjelina je elektron-akceptorska. S obzirom na navedeno, napravljena je klasifikacija sulfoksimina na sulfoksimine kao C-nukleofile, sulfoksimine kao elektrofile i sulfoksimine kao ligande. Sulfoksimini su konstitucijski i konformacijski stabilni spojevi. Područje oko centralnog atoma sumpora je blago iskrivljeno

tetraedar što je potvrđeno rendgenskom kristalografijom. S-N veze imaju veliki dipolarni karakter, a rezultat toga je da sulfoksiminska grupa reagira kao jak elektron donor [21].

### 2.4.3. Priprema sulfoksimina

Sulfoksimini se mogu pripremiti iz sulfoksida i sulfilimina (sumpor(IV)spojevi) te sulfonimidolnih halogenida i sulfonimidata (sumpor(VI)spojevi). Također, mogu se pripremiti i iz drugih sulfoksimina (*N*-supstituirani, vinil- i alil- sulfoksimini) transformacijom [21].

#### 2.4.3.1. Dobivanje iz sulfoksida i sulfilimina



**Shema 2.** *Sinteza sulfoksimina iz sulfoksida 8 i sulfilimina 9. A: TsN=S=NTs; TsN=S=O; ArSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>, Et<sub>3</sub>N; R<sup>3</sup>=Ts; B: tBuOCl, (-)-Menth-ONa, H<sub>2</sub>NR<sup>3</sup>; C: NaN<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; D: KMnO<sub>4</sub>; MCPBA; NaIO<sub>4</sub>/RuO<sub>2</sub>; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.*

Jedan od najstarijih načina, ujedno i najvažniji način, dobivanja sulfoksimina iz sulfoksida je prikazan na shemi 2, pod C. Oksidacijska iminacija sulfoksida **8** se izvodi korištenjem azidne kiseline koja nastaje *in situ* reakcijom NaN<sub>3</sub> i koncentrirane sumporne kiseline. Prelazak sulfoksida u sulfoksimine sa zadržavanjem konfiguracije omogućuju visoko reaktivni

reagensi. Sulfilimin **9** je konfiguracijski stabilan aza-analog sulfoksida koji može biti sintetiziran oksidacijskom iminacijom sulfida (shema 2, pod B) ili iminacijom sulfoksida (shema 2, pod A). Oksidacija sulfilimina u sulfoksimine je moguća uz oksidacijske reagense kao što su kalijev permanganat ( $\text{KMnO}_4$ ), *meta*-klorperoksibenzojeva kiselina (MCPBA), natrijev perjodat/rutenijev(IV)oksid ( $\text{NaIO}_4/\text{RuO}_2$ ) i lužnati vodikov peroksid. Većina navedenih reakcija zadržava konfiguraciju sumporovog atoma i omogućuje pripremu optički aktivnog sulfoksimina [21].

## 2.5. 1,3-Dipolarna cikloadicija

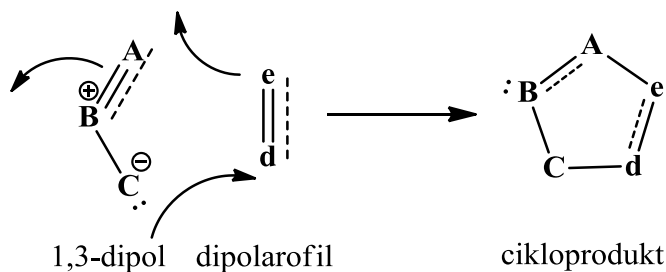
L.I. Smith je prvi predložio koncept 1,3-dipolarne cikloadicije za reakcije poznate 1938. godine [29]. S 1957. na 1958. godinu, Huisgen i suradnici započinju svoj rad te klasificiraju poznate 1,3-dipole i opisuju neke cikloadicije s tim dipolima. Bili su u mogućnosti predvidjeti i otkriti nove vrste dipola i nove reakcije [28].

Općenito, reakcije cikloadicije su reakcije adicije pri kojima nastaju ciklički spojevi. 1,3-Dipolarna cikloadicija se često primjenjuje za pripremu heterocikličkih spojeva, uključujući biološki aktivne i prirodne spojeve [29]. U toj reakciji adicijom 1,3-dipolarni spoj s dipolarofilom zatvara prsten [1] (slika 9), čime iz dva različita  $\pi$  sustava nastaju dvije nove  $\sigma$  veze [30].

1,3-Dipol je dipolni spoj s delokaliziranim elektronima i nabojem raspoređenim preko tri atoma [30]. Postoje alilni i propargil-alenilni tip 1,3-dipola, često nazivani alilni i propargil-alenilni anion [31].

Teoretski, bilo koje dvostruke ili trostruke veze mogu reagirati kao dipolarofili u 1,3-dipolarnim cikloadicijama. Benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksid se pokazao kao vrlo dobar dipolarofil. [7]. Pravim izborom 1,3-dipola i dipolarofila dolazi se do velikog broja mogućih 1,3-dipolarnih cikloadicija.





**Slika 9.** Cikloadicijska reakcija 1,3-dipola i dipolarofila [7]

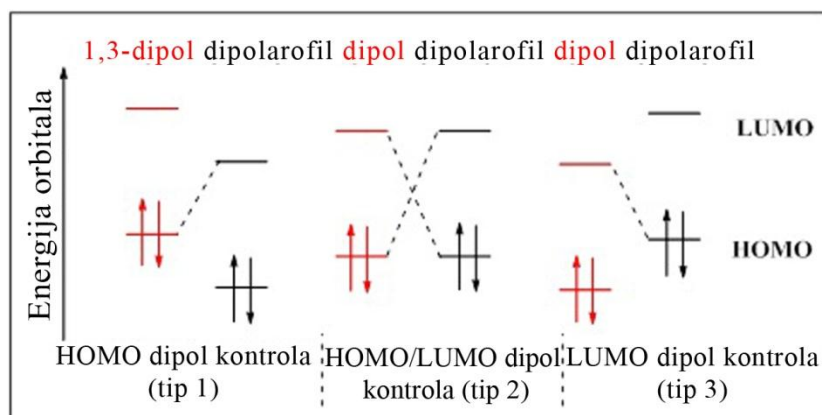
### 2.5.1. Regioselektivnost i stereoselektivnost 1,3-dipolarnih cikloadicija

Regioselektivnost i stereoselektivnost predstavljaju jedan od problema čija rješenja omogućuju bolja shvaćanja mnogih organskih sinteza. FMO teorija (engl. *frontier molecular orbital theory*) je najvažnija metoda koja se koristi za predviđanje reaktivnosti i selektivnosti kod 1,3-dipolarnih cikloadicija [7].

#### 2.5.1.1. Metoda HOMO-LUMO

Prema pravilu očuvanja orbitalne simetrije ili Woodward-Hoffmannovom pravilu, reakcija je termički ili fotokemijski moguća u slučaju orbitalne simetrije koja osigurava maksimalno spajanje tijekom reakcije [32]. Molekulske orbitale koje sudjeluju u reakciji su najviša popunjena molekulska orbitala ili HOMO (iz engl. *Highest Energy Occupied Molecular Orbital*) jednog reaktanta i najniža nepopunjena molekulska orbitala ili LUMO (iz engl. *Lowest Energy Unoccupied Molecular Orbital*) drugog reaktanta [1]. U cikloadiciji je utvrđeno da se postiže najveća stabilnost onda kada se najviša popunjena molekulska orbitala (HOMO) jedne molekule preklapa s najnižom nepopunjenom molekulskom orbitalom (LUMO) druge molekule [13]. Molekulske orbitale preklapaju se tako da se negativni režanj preklapa s drugim negativnim režnjem, a pozitivni režanj s drugim pozitivnim režnjem,

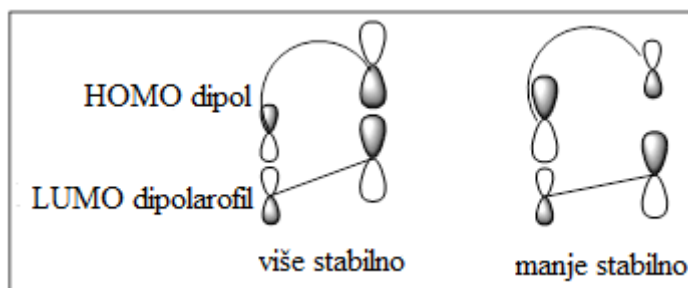
odnosno preklapaju se režnjevi u istoj fazi [1]. Sustmann je podijelio cikloadicije u tri vrste [33] (Slika 10).



**Slika 10.** Tri vrste cikloadicije prema Sustmannu [33]

Prva vrsta cikloadicija ima HOMO dipol kontrolu, što znači da se dominantna interakcija odvija između HOMO dipola i LUMO dipolarofila. U ovu cikloadiciju se ubraja većina Diels-Alderovih reakcija. Druga vrsta ima HOMO/LUMO dipol kontrolu, što znači da su i HOMO i LUMO dipola uključeni u interakciju. 1,3-Dipolarna cikloadicija je najčešće prva ili druga vrsta cikloadicija. Treća vrsta, po kojoj se odvija samo nekoliko reakcija, ima LUMO dipol kontrolu, što znači da se dominantna interakcija odvija između HOMO dipolarofila i LUMO dipola [33].

Kada je razlika energije HOMO dipola i LUMO dipolarofila veća od razlike energije LUMO dipola i HOMO dipolarofila, cikloadicije su često regioselektivnije. Regioizomer koji nastaje kod HOMO dipol kontrolirane cikloadicije je suprotan regioizomeru koji nastaje kod LUMO dipol kontrolirane cikloadicije. Smjesa regioizomera će nastati onda kada je razlika energije kod cikloadicije vrlo mala ili slična te su uključene i HOMO/LUMO dipol kontrolirane cikloadicije. Na slici 11 su prikazane moguće orijentacije preklapanja nesimetričnih HOMO dipola i nesimetričnih LUMO dipolarofila, odakle je vidljivo da se stabilnije stanje postiže tamo gdje su bolje preklapanja. Bolja preklapanja su između atoma s najvećim orbitalnim koeficijentom i kod dipola i dipolarofila [34].



**Slika 11.** Dvije moguće orijentacije preklapanja nesimetričnih HOMO dipola i nesimetričnih LUMO dipolarofila [7]

#### 2.5.1.2. Diastereoselektivnost

Sama vrijednost 1,3-dipolarnih cikloadicija je veća što je veća mogućnost kontrole selektivnosti. Diastereoselektivnost se javlja kao rezultat stereocentara koji su prisutni u dipolu ili dipolarofilu ili oboje [35]. Može se objasniti FMO teorijom i s obzirom na steričke efekte. Stereoselektivnost je, kako je već navedeno, uglavnom nepredvidljiva. Ponekad je za kontrolu potrebno samo dobro odabrati supstituent, a ponekad se trebaju uzeti u obzir i drugi uvjeti cikloadicije, npr. polarnost otapala [36].

# **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### 3.1. Popis korištenih kemikalija

Pri izradi eksperimentalnog dijela u ovom diplomskom radu korištene su sljedeće kemikalije:

**Tablica 1.** *Popis korištenih kemikalija*

Naziv	Proizvođač	Čistoća	Opasnosti
<i>p</i> -Toluensulfonamid	Acros Organics	99 %	Nadražuje oči.
(Diacetoksijod)benzen	Acros Organics	98 %	Nije opasna tvar.
Benzo[ <i>b</i> ]tiofen	Acros Organics	97 %	Štetno ako se proguta. Otrovno za vodeni svijet s dugotrajnim učincima. Ne udisati prašinu. Spriječiti dodir s kožom i očima. Smrad.
Benzil-karbamat	Acros Organics	98 %	Nije opasna tvar.
Trietilamin	Cole-Parmer	-	Lako zapaljivo. Izaziva teške opekline. Štetno ako se udiše, u dodiru s kožom i ako se proguta.
Diklormetan	T.T.T. doo Sveta Nedjelja	p.a.	Ne udisati pare, plin, dim. Spriječiti dodir s kožom i očima. Sumnja na moguće uzrokovanje raka.
Natrijev hipoklorit	Chemica	-	Uzrokuje teške opekline kože i ozljede oka. Vrlo otrovno za vodeni okoliš.
Benzaldoksim	Sigma-Aldrich	97 % (GC)	Nadražuje kožu, oči i dišne puteve.
<i>tert</i> -Butil-karbamat	Acros Organics	-	Nije opasna tvar.
Kalijev peroksomonosulfat, min.4.5% aktivnog kisika	Acros Organics	Ekstra čisto	Snažan oksidans. Kontakt s drugim materijalom može uzrokovati požar. Izaziva opekline na koži i ozljede oka. Može izazvati alergiju na koži. Može nadražiti dišni sustav.
Tetrakis(acetonitril) bakar(II)tetrafluorborat	Acros Organics	-	Izaziva teške opekline i ozljede oka.
Kalijev hidroksid	-	PRO analysi	Štetno ako se proguta. Izaziva opekline kože i ozljede oka.
Heksan	Merck	-	Lako zapaljiva tekućina i para. Može biti smrtonosno ako se proguta i uđe u dišni sustav. Nadražuje kožu. Može izazvati pospanost ili vrtoglavicu. Moguća

			opasnost od smanjenja plodnosti. Otrovno za organizme u vodi.
Metanol	Carlo Erba Reagents Group	-	Lako zapaljiva tekućina i para. Otrovno ako se proguta, u dodiru s kožom, ako se udiše. Uzrokuje oštećenje organa.
Etil-acetat	T.T.T. doo Sveta Nedjelja	p.a.	Lako zapaljiva tekućina i para. Uzrokuje jako nadraživanje oka. Može izazvati pospanost ili vrtoglavicu.
Acetonitril	J.T.Baker	-	Štetno ako se proguta, u dodiru s kožom, ako se udiše. Lako zapaljiva tekućina i para. Nadražuje oči.
Kloroform	Carlo Erba Reagents Group	-	Štetno ako se proguta. Nadražuje kožu. Sumnja na mogućnost izazivanja raka.
Octena kiselina	T.T.T.doo Sveta Nedjelja	99,5 %	Zapaljiva tekućina i para. Izaziva teške opekline kože i ozljede oka.
Vodikov peroksid	BDH Prolabo Engleska	50 %	Štetno ako se proguta. Uzrokuje teške ozljede oka.
Sumporna kiselina	-	-	Izaziva teške opekline na koži i ozljede oka.
Natrijev hidroksid	-	-	Izaziva teške opekline na koži i ozljede oka.
Silika gel 60 (0.063 – 0.200 mm) za kolonsku kromatografiju	Merck	-	Nije opasna tvar. Ne udisati prašinu.

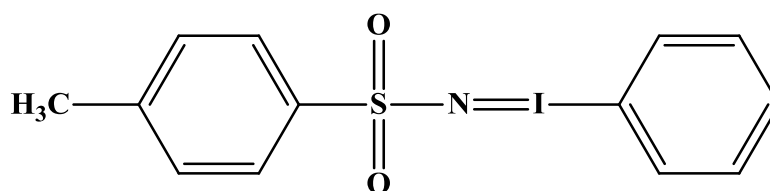
\*[37]

## 3.2. Priprema i reakcije sulfonskog, sulfiliminskog i sulfoksiminskog derivata benzo[*b*]tiofena

### 3.2.1. Priprema spoja 10 - [*N*-(*p*-toluensulfonil)imino]fenil-jodan

U 35 mL metanola dodano je 1,20 g (21,37 mmol) kalijevog hidroksida i 1,45 g (8,55 mmol) toluen-4-sulfonamida (**11**). U tako pripremljenu otopinu dodano je 2,74 g (diacetoksijod)benzena (**12**) (8,55 mmol) pri temperaturi od 5-10 °C. Otopina, žute boje, je miješana na sobnoj temperaturi, tri sata. Nakon miješanja dodano je 40 mL vode te otopina stoji u hladnjaku preko noći. Svijetlo žuti talog je prikupljen vakuum filtracijom preko Büchnerova lijevka i osušen na zraku prije otapanja u 50 mL metanola. Nastala mala količina taloga je uklonjena vakuum filtracijom, a otopina stoji u zamrzivaču preko noći. Novonastali talog je prikupljen vakuum filtracijom i osušen na zraku [7].

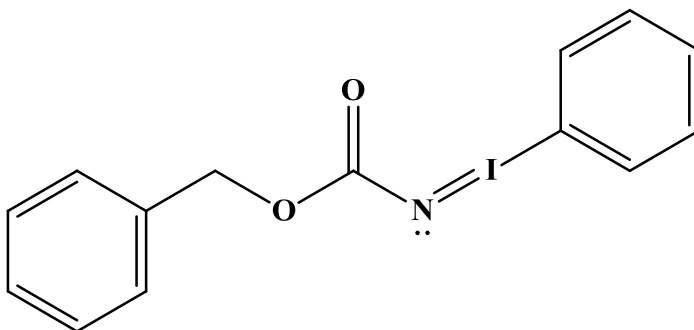
Nastalo je 1,65 g žutih kristala što čini prinos reakcije od 51,5 %. Temperatura taljenja je 99-104 °C (lit., 90-120 °C – raspon raspadanja).  $R_F$  0,47 (etil-acetat – heksan, 1:1);  $\nu_{\max}$  (KBr)/cm<sup>-1</sup> 3067 (w), 1593 (w), 1571 (w), 1468 (w), 1436 (w), 1209 (s), 1123 (s), 933 (s), 811 (m), 728 (w) i 651(m).



**Slika 12.** *Kemijska struktura spoja 10 - [*N*-(*p*-toluensulfonil)imino]fenil-jodana*

### 3.2.1.1. Priprema [*N*-(benziloksikarbonil)imino]fenil-jodana u mikrovalnoj pećnici s benzil-karbamatom

U porculansku zdjelicu je stavljeno 0,5 g (3,31 mmol) benzil-karbamata (**13**), 0,18 g (3,21 mmol) kalijevog hidroksida i 1,07 g (3,32 mmol) (diacetoksijod)benzena (**12**), bez otapala. Nakon 10 minuta zagrijavanja u mikrovalnoj pećnici, provjerom na TLC-u se ustanovilo da nije nastao novi produkt te se odustalo od ove metode.

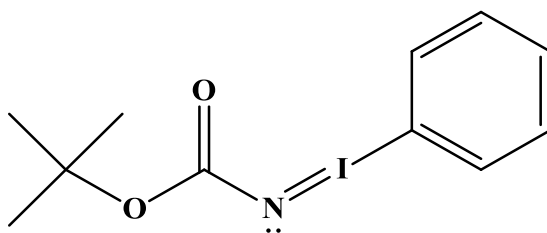


**Slika 13.** *Kemijska struktura očekivanog novog produkta*



### 3.2.1.2. Priprema [N-(*t*-butiloksikarbonil)imino]fenil-jodana u mikrovalnoj pećnici s *tert*-butil-karbamatom

U porculansku zdjelicu je stavljeno 0,1 g (0,854 mmol) *tert*-butil-karbamata (**14**), 0,05 g (0,891 mmol) kalijevog hidroksida i 0,27 g (0,838 mmol) (diacetoksijod)benzena (**12**), bez otapala. Nakon 10 minuta zagrijavanja u mikrovalnoj pećnici, provjerom na TLC-u se ustanovilo da nije nastao novi produkt te se odustalo od ove metode.



**Slika 14.** *Kemijska struktura očekivanog novog produkta*

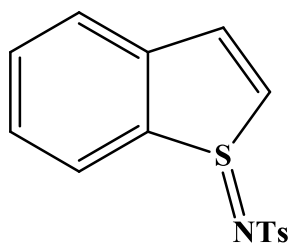
### 3.2.2. Priprema reagensa $\text{H}_2\text{O}_2 - \text{P}_2\text{O}_5$

20 mL hladne 50 %-tne vodene otopine vodikova peroksida je polako dodavano pipetom na 10,01 g (70,55 mmol) fosforovog pentoksida. Formirane nakupine su razbijene staklenim štapićem i otopina je prebačena u odmjernu tikvicu od 25 mL. Dodana je 50 %-tna vodena otopina vodikova peroksida do konačnog volumena od 25 mL. Otopina je prebačena u staklenu bočicu i čuvana je u hladnjaku. Budući se otopina treba upotrijebiti kroz 2 tjedna od dana pripreme, uvijek se priređivala svježja otopina nakon isteka tog vremena [7].

### 3.2.3. Sinteza sulfilimina **15** - *N*[1 $\lambda^4$ benzo[*b*]tiofeniliden]-4-metilbenzensulfonamid ili 1-[(*p*-tolilsulfonil)imino]-1,1-dihidrobzeno[*b*]tiofen

1,8 g (13,4 mmol) benzo[*b*]tiofena (**1**) je otopljeno u 50 mL acetonitrila te je dodano 1 g (2,68 mmol) [*N*-(*p*-toluensulfonil)imino]fenil-jodana (**10**), popraćen s 0,042 g (0,134 mmol) Kubasove' soli (tetrakis(acetonitril)bakar(II)tetrafluorborat) (**16**). Otopina, tamno smeđe boje, je miješana na sobnoj temperaturi, jedan sat. Bakrena sol je uklonjena vakuum filtracijom, a otapalo je uklonjeno uparavanjem na rotavaporu. Nastali sulfilimin **15** je pročišćen kolonskom kromatografijom na silikagelu s otapalom u omjeru heksan : etil-acetat = 1:2 [7].

Nastalo je 0,44 g bijelih kristala što čini prinos reakcije od 54 %. Temperatura taljenja je 145-148 °C (lit., 145-147 °C [7]).  $R_F$  0,06 (etil-acetat – heksan, 1:1).  $\nu_{\max}$  (KBr)/cm<sup>-1</sup> 3079 (m), 2342 (s), 1654 (m), 1597 (m), 1495 (m), 1458 (m), 1441 (m), 1302 (s), 1285 (s), 1201 (m), 1159 (m), 1143 (s), 1087 (s), 1022 (m), 950 (s), 924 (s), 810 (m), 776 (s), 725 (s), 702 (m), 668 (m), 648 (m), 632 (m);  $\delta_H$ (600 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 2,39 (3 H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>); 6,92 (1 H, d, *J* 5,9; CH=C); 7,18-7,19 (2 H, m, ArH); 7,36-7,37 (2 H, m, ArH); 7,51-7,57 (3 H, m, 2 ArH + CH=C) i 7,70-7,72 (2 H, m, ArH);  $\delta_C$ (150,9 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 20,94 (CH<sub>3</sub>), 125,47; 125,76; 126,23; 128,78; 128,91; 130,06; 131,82; 136,03; 137,32; 137,85; 140,05 i 141,72.

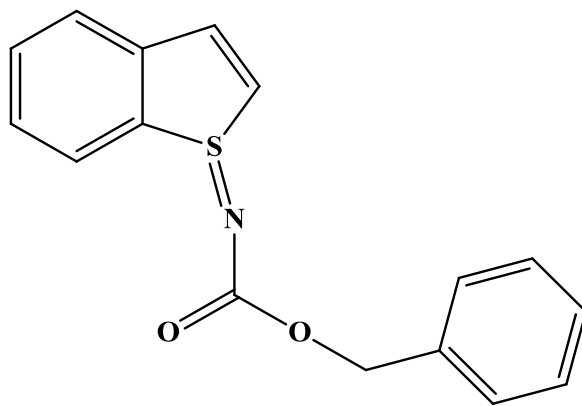


**Slika 15.** *Kemijska struktura sulfilimina **15** - *N*[1 $\lambda^4$ benzo[*b*]tiofeniliden]-4-metilbenzensulfonamida*

### 3.2.3.1. Sinteza analoga spoja 15 s benziloksikarbonilnom zaštitnom skupinom (Cbz) na dušiku sulfilimina umjesto tosilne (Ts) zaštitne skupine

U 5 mL acetonitrila dodano je 0,15 g (1,118 mmol) benzo[*b*]tiofena (**1**), 0,24 g (0,745 mmol) (diacetoksijod)benzena (**12**), 0,11 g (0,745 mmol) benzil-karbamata (**13**) i 0,01 g (0,031 mmol) tetrakis(acetonitril)bakar(II)tetrafluorborata (**16**). Nakon miješanja otopine jedan dan, u otopinu je dodano 2 mL metanola kako bi se poboljšala topljivost reagensa koji se nisu otopili u reakcijskoj smjesi. Otopina, tamnozeleno boje, se nastavila miješati još devet dana, na sobnoj temperaturi, ali nije nastao novi produkt te je reakcija zaustavljena. Otopina je ekstrahirana u kloroformu te je kloroformski dio uparen na rotavaporu. Neizreagirani benzo[*b*]tiofen (**1**) se izolirao kolonskom kromatografijom na silikagelu s otapalom u omjeru etil-acetat : heksan = 2:1.

Isti postupak je ponovljen u mikrovalnoj pećnici, bez otapala. Međutim ovim postupkom je nastalo previše sporednih produkata te se odustalo od izolacije.

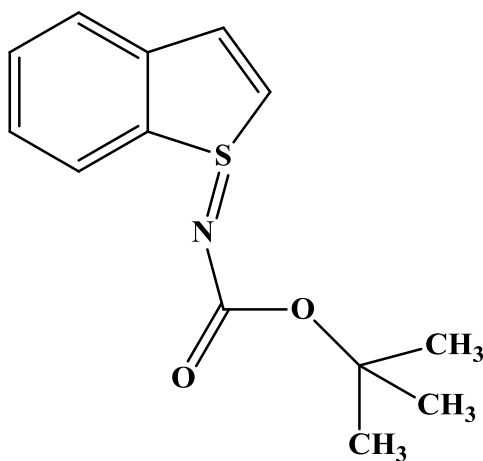


**Slika 16.** *Kemijska struktura očekivanog novog produkta*

### 3.2.3.2. Sinteza analoga spoja 15 s *t*-butiloksikarbonilnom zaštitnom skupinom (*t*-Boc) na dušiku sulfilimina umjesto tosilne (Ts) zaštitne skupine

U 5 mL acetonitrila dodano je 0,15 g (1,118 mmol) benzo[*b*]tiofena (**1**), 0,24 g (0,745 mmol) (diacetoksijod)benzena (**12**), 0,09 g (0,745 mmol) *tert*-butil-karbamata (**14**) i 0,01 g (0,031 mmol) tetrakis(acetonitril)bakar(II)tetrafluorborata (**16**). Otopina je miješana na sobnoj temperaturi, deset dana. Nije nastao novi produkt.

Isti postupak je ponovljen u mikrovalnoj pećnici, bez otapala. Nastao je novi produkt nakon 15 minuta. Spoj je izoliran kromatografijom na silikagelu s otapalom u omjeru etil-acetat : heksan = 2:1. Nastalo je 0,01 g novog produkta. Temperatura taljenja je 128-132 °C.  $R_F$  0,84 (etil-acetat);  $\nu_{\max}$  (KBr)/cm<sup>-1</sup> 3050 (w), 1740 (s) 1450 (s), 750 (s).

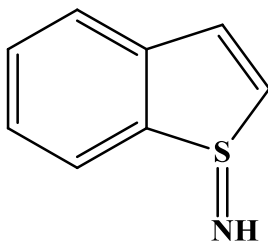


**Slika 17.** *Kemijska struktura očekivanog novog spoja iz mikrovalne pećnice*

### 3.2.4. Detosilacija sulfilimina **15**

0,19 g (0,626 mmol) sulfilimina **15** je otopljeno u 1,9 mL koncentrirane sumporne kiseline, na sobnoj temperaturi. Otopina stoji 1 min, a zatim je izlivena u 22,8 mL 25 % NaOH te je miješana snažno 15 min. Talog je odvojen vakuum filtracijom te ispran s vodom, pa metanolom [38].

Nastalo je 0,12 g novog produkta. Temperatura taljenja je 95-100 °C.

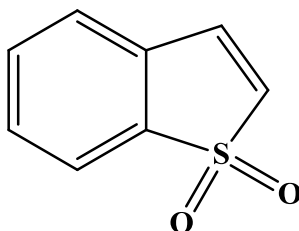


**Slika 18.** *Kemijska struktura očekivanog novog spoja*

### 3.2.5. Oksidacija benzo[*b*]tiofena (1)

1 g (7,45 mmol) benzo[*b*]tiofena (**1**) je otopljeno u 6 mL ledene octene kiseline. Dodano je 3,38 mL 40 %-tne vodene otopine vodikova peroksida. Otopina je refluksirana preko vodene kupelji dva sata, a zatim je uliveno 20 mL hladne vode te je talog prikupljen vakuum filtracijom. Talog je prekrystaliziran iz metanola i uz dodatak aktivnog ugljena [39].

Nastalo je 0,18 g srebrnih kristala što čini prinos reakcije od 15 %. Temperatura taljenja je 132-135 °C (lit., 142,5-143 °C [39]).  $R_F$  0,47 (etil-acetat – heksan, 1:1)  $\nu_{\max}$  (KBr)/cm<sup>-1</sup> 3099 (s), 3037 (s), 1585 (m), 1466 (m), 1280 (s), 1191 (s), 1047 (m), 890 (s), 866 (s), 763 (s), 696 (s).



**Slika 19.** *Kemijska struktura benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksida (3)*

### 3.2.6. Prevođenje sulfona 3 u sulfoksimin 17

U 5 mL acetonitrila dodano je 0,16 g (0,963 mmol) benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksida (**3**), 0,07 g (0,187 mmol) [*N*-(*p*-toluensulfonil)imino]fenil-jodana (**10**) te 0,01 g (0,031 mmol) tetrakis(acetonitril)bakar(II)tetrafluorborata (**16**). Otopina, zelenkaste boje, je miješana na sobnoj temperaturi, deset dana. Početni sulfon **3** je ostao neizreagiran i nije nastao očekivani produkt **17**.

### 3.2.7. Oksidacija sulfilimina **15** s oksonom

0,1 g (0,33 mmol) *N*[1 $\lambda$ <sup>4</sup>benzo[*b*]tiofeniliden]-4-metilbensensulfonamida (**15**) je dodano u 5 mL acetonitrila, 5 mL metanola i 5 mL vode. Pri 0 °C dodano je 0,28 g (0,924 mmol) oksona. Nakon 5 minuta miješanja pri 0 °C, otopina je zagrijana na sobnu temperaturu i miješana četrnaest dana [40]. Nakon osmog dana, dodano je još 0,28 g (0,924 mmol) oksona. Nije nastao novi produkt. Otopina je ekstrahirana iz kloroforma i vode. Kloroformski dio je sušen preko bezvodnog Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a potom uparen kako bi se izolirao neizreagirani spoj **15**.

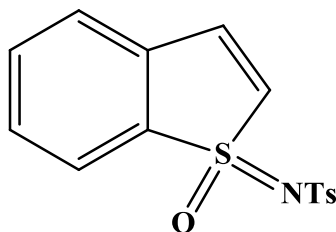
Isti postupak je ponovljen u mikrovalnoj pećnici, bez otapala. Nakon 20 minuta nastao je novi produkt. Novi produkt je izoliran kolonskom kromatografijom na silikagelu s otapalom u omjeru etil-acetat : heksan = 2:1. Nastalo je 0,01 g novog produkta. Temperatura taljenja je 82-86 °C. *R*<sub>F</sub> 0,92 (etil-acetat);  $\nu_{\max}$  (KBr)/cm<sup>-1</sup> 3364 (m), 3262 (s), 3079 (m), 1654 (m), 1597 (m), 1541 (m), 1302 (s), 1262 (m), 1097 (s), 924 (s), 830 (m), 702 (m), 685 (m).



### 3.2.8. Oksidacija sulfilimina **15** s $\text{H}_2\text{O}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ reagensom

0,1 g (0,33 mmol)  $N[1\lambda^4\text{benzo}[b]\text{tiofeniliden}]\text{-4-metilbenzensulfonamida}$  (**15**) je otopljeno u 4 mL acetonitrila, 4 mL metanola i 4 mL vode. Otopini je dodano, kap po kap, 2 mL reagensa  $\text{H}_2\text{O}_2\text{-P}_2\text{O}_5$ . Otopina je miješana na sobnoj temperaturi, osam dana. Otopina se ekstrahirala s kloroformom. Kloroformski dio je sušen preko bezvodnog  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , zatim uparen na rotavaporu. Produkt **17** je izoliran kolonskom kromatografijom na silikagelu s otapalom u omjeru etil-acetat : heksan = 2:1.

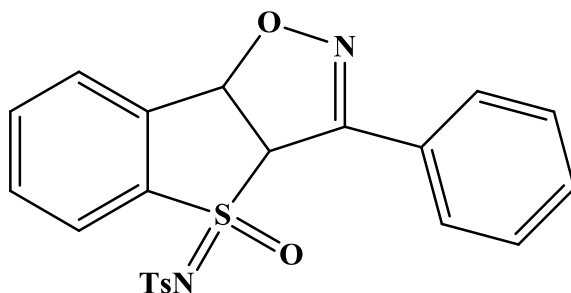
Nastalo je 0,09 g novog produkta **17** što čini prinos reakcije od 83 %. Temperatura taljenja je 90-94 °C.  $R_F$  0,67 (etil-acetat – heksan, 2:1);  $\nu_{\text{max}}$  (KBr)/ $\text{cm}^{-1}$  3348 (m), 3248 (m), 3130 (s), 3079 (m), 1940 (m), 1597 (m), 1541 (m), 1470 (m), 1330 (s), 1285 (s), 1159 (m), 1143 (s), 1022 (m), 924 (s), 810 (m), 702 (m), 685 (m), 632 (m);  $\delta_{\text{H}}$ (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 2,45 (3 H, s,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ ); 6,74 (1 H, d,  $J$  6,9;  $\text{CH}=\text{C}$ ); 7,23-7,40 (4 H, m, 3 ArH +  $\text{CH}=\text{C}$ ); 7,55-7,59 (2 H, m, ArH); 7,73-7,54 (1 H, m, ArH) i 7,82-7,85 (2 H, m, ArH);  $\delta_{\text{C}}$ (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) 21,49 ( $\text{CH}_3$ ); 121,41; 125,37; 126,46; 129,70; 30,72; 130,79; 131,22; 132,32; 133,63; 136,80; 139,16 i 143,59.



**Slika 20.** *Kemijska struktura sulfoksimina **17** - 4-metil-N-[1-okso-1H-1 $\lambda^6$ benzo[b]tiofen-1-iliden]benzensulfonamida ili 1-[(p-tolilsulfonil)imino]-1,1-dihidrobenzo[b]tiofen 1-oksid*

### 3.2.9. Cikloadicija sulfoksimina 17

U tikvicu je pomiješano 0,15 g (0,5 mmol) 4-metil-*N*-[1-okso-1*H*-1λ<sup>6</sup>benzo[*b*]tiofen-1-iliden]benzensulfonamida (**17**), kap trietilamina, 8 mL diklormetana i 0,5 mL natrijevog hipoklorita (13 % klora) te je reakcijska smjesa hlađena preko leda i miješana na magnetskoj mješalici. Dodano je 0,05 g (0,42 mmol) benzaldoksima kap po kap tijekom 10-15 minuta. Miješano je na ledu još 45 minuta. Budući nije nastao novi produkt praćen na TLC-u, reakcijska smjesa se zagrijala na sobnu temperaturu, a potom i refluksirala, međutim i dalje bez reakcije cikloadicije.



**Slika 21.** Jedna od mogućih kemijskih struktura očekivanog novog produkta

### 3.3. Instrumentalne metode

#### 3.3.1. Infracrveni (IR) spektrofotometar

Priređenim spojevima su snimljeni IR spektri na spektrofotometru Odjela za kemiju SHIMADZU IR solution 1.30 FTIR-8400 S. IR spektri su snimljeni tehnikom KBr pastile. KBr pastila je priređena tiješenjem 1 %-tne homogene smjese uzorka i KBr-a pod tlakom od  $10^6$  Pa. Tekući uzorci su snimljeni kao čisti (bez otapala) između NaCl pločica. Program korišten za izradu i interpretaciju spektara je Shimadzu IR-SOLUTION, verzija 1.30, © 2005 Shimadzu Corporation.

#### 3.3.2. NMR spektrometar

$^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri su snimljeni u Centru za NMR Instituta “Ruđer Bošković” u Zagrebu, na spektrometrima Bruker AV600 i AV300 s magnetima jakosti polja 14 i 7 T. Spektri su snimani pri frekvencijama 600 ili 300 MHz ( $^1\text{H}$ ), odnosno 150 ili 75 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), a uzorci su se otapali u *d*-kloroformu ( $\text{CDCl}_3$ ). Kemijski pomaci su izraženi u *parts per million* (p.p.m.) kao  $\delta$  vrijednosti u odnosu na tetrametilsilan (TMS,  $\delta = 0$ ). Sve konstante sprege su izražene s jedinicom Hertz (Hz).  $^{13}\text{C}$  NMR su snimljeni s proton rasprezanjem. Korištene kratice za označavanje signala u sprezi su: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, dd = dublet dubleta, m = multiplet.

### **3.3.3. Mikrovalna pećnica**

Neki spojevi su priređeni u mikrovalnoj pećnici za domaćinstvo. Priređeni su spojevi bez otapala. Svi reaktanti, bez otapala, se usitnjavaju i gnječe u tarioniku 15 minuta prije zagrijavanja u mikrovalnoj pećnici. Podešena snaga je iznosila 440 W. Priređivanje u mikrovalnoj pećnici zahtijeva miješanje špatulom svake minute te provjeru nastanka novog produkta na TLC-u svakih 2, 5, 10, 15 i 20 minuta.

### **3.3.4. Kristalografska analiza dobivenog sulfilimina 15**

Kristalografska struktura sulfilimina **15** je određena rentgenskom kristalografskom analizom na Sveučilištu u Hull-u, UK. Za slikovni prikaz strukture se koristio program ORTEP-3 for Windows version 2.02 Copyright L.J.Farrugia 1997-2008. University of Glasgow.

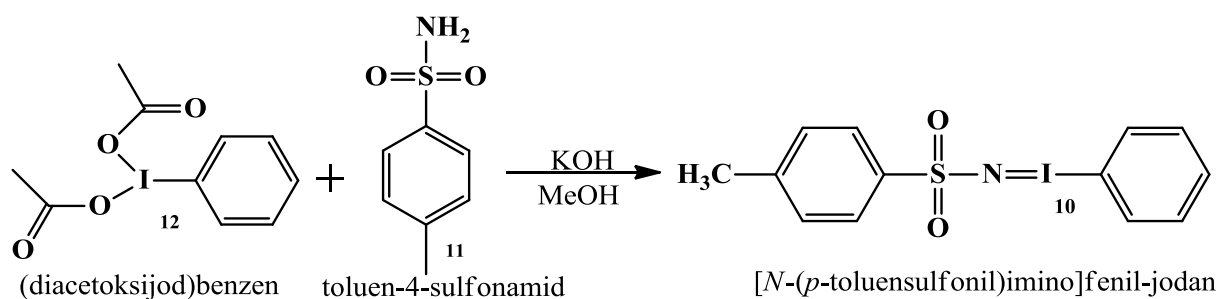
# **4. REZULTATI I RASPRAVA**

#### 4.1. Sinteza sulfiliminskog analoga benzo[*b*]tiofena -

#### *N*[1λ<sup>4</sup>benzo[*b*]tiofeniliden]-4-metilbenzensulfonamid ili 1-[(*p*-tolilsulfonyl)imino]-1,1-dihidrobenzo[*b*]tiofen (**15**)

Cilj ovog rada je istražiti reakcije dobivanja sulfiliminskih i sulfoksiminskih derivata benzo[*b*]tiofena. Dosada je bio poznat samo jedan sulfiliminski derivat benzo[*b*]tiofena - *N*[1λ<sup>4</sup>benzo[*b*]tiofeniliden]-4-metilbenzensulfonamid (**15**) te se krenulo od njegove sinteze. Oksidacijom tog sulfilimina očekuje se dobivanje novog, dosad nepoznatog sulfoksimina koji je, zapravo, sulfoksiminski analog benzo[*b*]tiofena - 4-metil-*N*-[1-okso-1*H*-1λ<sup>6</sup>benzo[*b*]tiofen-1-iliden]benzensulfonamid (**17**).

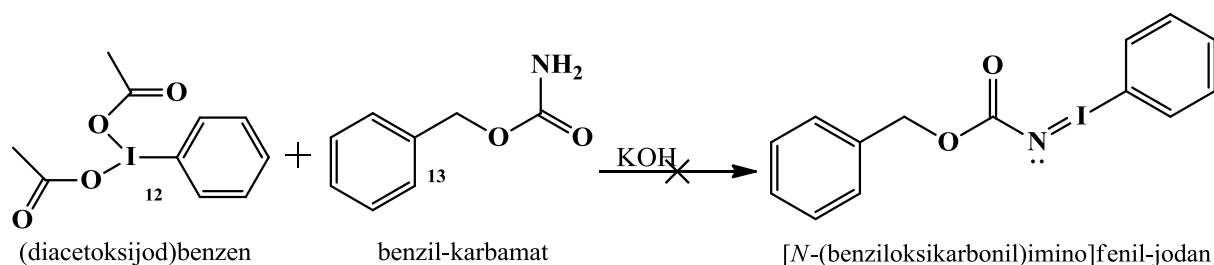
Prvo se pripremio ilid [*N*-(*p*-toluensulfonyl)imino]fenil-jodan (**10**) koji služi za sintezu sulfilimina **15**. [*N*-(*p*-toluensulfonyl)imino]fenil-jodan su žuti kristali koji nastaju iz otopine žute boje (shema 3) na sobnoj temperaturi nakon tri sata miješanja. [*N*-(*p*-toluensulfonyl)imino]fenil-jodan je poznati spoj te je usporedbom IR spektara (u prilogu) to i potvrđeno [41]. Vrpca 3067 cm<sup>-1</sup> ukazuje na aromatsko C-H istežanje, dok vrpce 1571, 1593, 1468 i 1436 cm<sup>-1</sup> ukazuju na C=C istežanje u prstenu. Jake vrpce 1209 i 1123 cm<sup>-1</sup> ukazuju na istežanje S=O veze.



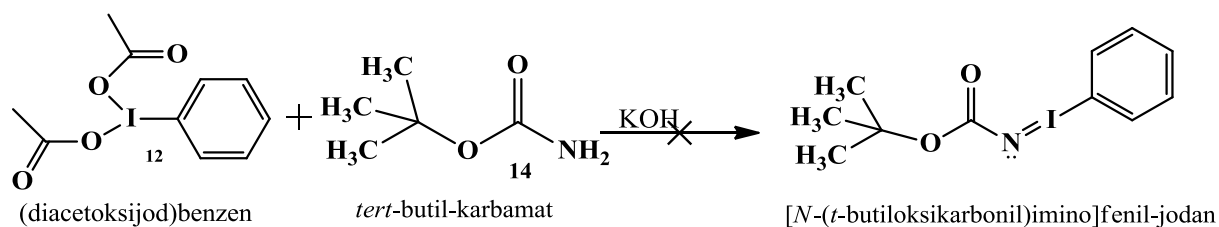
**Shema 3.** Reakcija nastajanja spoja **10**

Osim spoja **10**, pokušali su se dobiti na isti način i analogni spojevi s benziloksikarbonilnom i *t*-butiloksikarbonilnom skupinom kako bi se priredili novi

sulfiliminski derivati benzo[*b*]tiofena, analozi sulfilimina **15**, koji bi u tom slučaju umjesto tosilne (Ts) skupine na dušiku imali benziloksikarbonilnu (Cbz ili Z) odnosno *tert*-butiloksikarbonilnu (*t*-BOC) skupinu. Reakcije su rađene klasičnom, prethodno opisanom metodom, te u mikrovalnoj pećnici, ali je provjerom na TLC-u ustanovljeno da nije nastao novi produkt ni kod benzil-karbamata niti kod *tert*-butil-karbamata te se odustalo od obje metode.

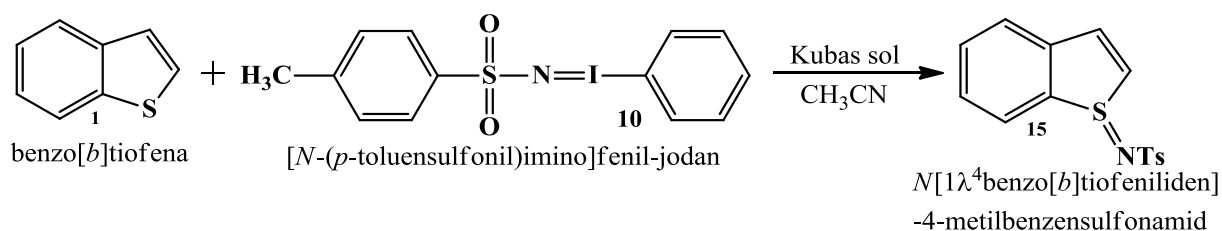


**Shema 4.** Priprema [N-(benziloksikarbonil)imino]fenil-jodana



**Shema 5.** Priprema [N-(*t*-butiloksikarbonil)imino]fenil-jodana

Pripremljeni ilid **10** se koristio za dobivanje sulfilimina **15** prethodno opisanom oksidacijskom iminacijom [42].

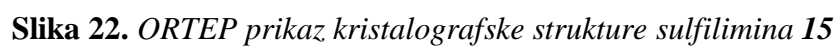


**Shema 6.** Reakcija nastajanja sulfilimina **15**

Sulfilimin **15** su bijeli kristali nastali iz otopine smeđe boje koja je miješana na sobnoj temperaturi jedan sat (shema 6). Kako je sulfilimin **15** poznati i već prije pripremljeni spoj, usporedbom IR spektara (u prilogu),  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektara (u prilogu) i izmjerenih temperatura taljenja, potvrđeno je da se dobio navedeni spoj [7]. Vrpca  $3079\text{ cm}^{-1}$  ukazuje na aromatsko C-H istežanje, dok vrpca  $1597\text{ cm}^{-1}$  ukazuje na aromatsko C-C istežanje. Vrpce  $1302$ ,  $1285$  i  $1143\text{ cm}^{-1}$  ukazuju na S=O istežanje. Vrpca  $1302\text{ cm}^{-1}$  je karakteristična za S=O *anti* istežanje, a vrpca  $1143\text{ cm}^{-1}$  za S=O *sin* istežanje. NMR spektar je također potvrdio da se radi o sulfiliminu **33**. U protonskom NMR spektru signal, singlet na 2,39 ukazuje na metilnu skupinu tosila, dok dublet signala na 6,92 ukazuje na vodikov atom u  $\text{CH}=\text{C}$  tiofenskog prstena. Multiplet signala na 7,51 – 7,57 ukazuje na aromatske protone. U  $^{13}\text{C}$  NMR spektru signal na 20,94 ukazuje na  $\text{CH}_3$ .

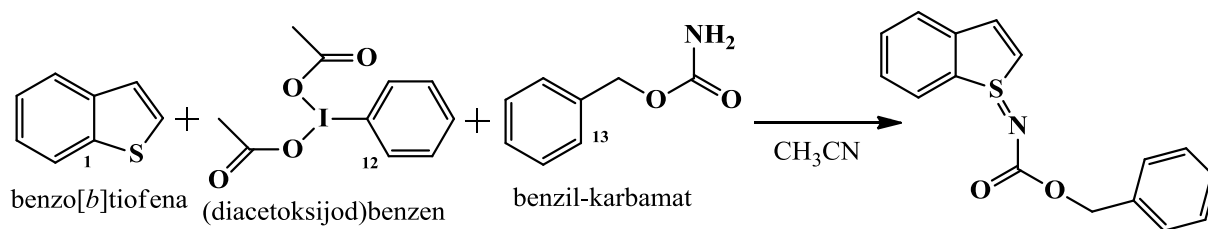
Treba napomenuti kako se ova reakcije treba odvijati u inertnoj atmosferi (dušik ili argon) zbog nestabilnog katalizatora, bakrovog kompleksa. Reakcija se odvija i bez inertne atmosfere, ali uz smanjene prinose.



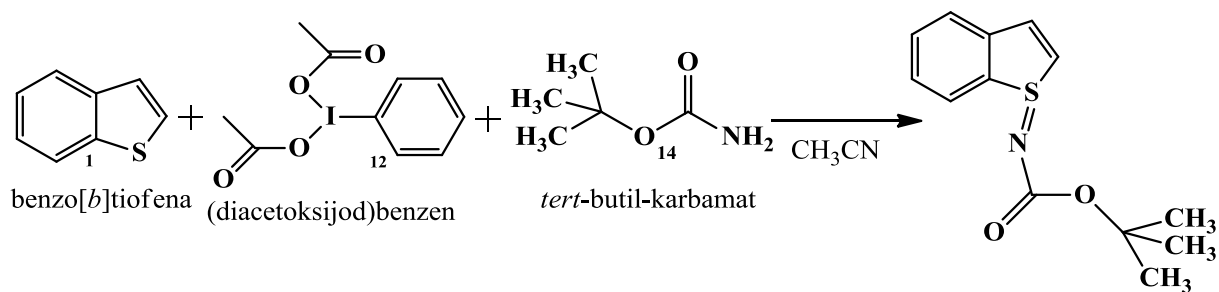


#### 4.1.1. Sinteza sulfiliminskih derivata benzo[*b*]tiofena s benziloksikarbonilnom i *t*-butiloksikarbonilnom zaštitnom skupinom na dušiku te uklanjanje tosilne zaštitne skupine sulfilimina **15**

Priprema sulfilimina **15** omogućuje pripremu sulfoksimina **17**. Kako određene oksidacije sulfilimina nisu dale željene produkte sulfoksimina **17**, pokušali smo sintetizirati analoge sulfilimina **15** s benziloksikarbonilnom, odnosno, *t*-butiloksikarbonilnom zaštitnom skupinom na dušiku sulfilimina umjesto tosilne zaštitne skupine. Reakcije na sobnoj temperaturi s benzil-karbamatom i *tert*-butil-karbamatom nisu dale nove produkte, dok iste reakcije ponovljene u mikrovalnoj pećnici, bez otapala, daju nove produkte. No, kod reakcije s benzil-karbamatom je nastalo previše sporednih produkata pa se odustalo od izolacije. Kod *tert*-butil-karbamata je nastao novi produkt, vidljiv na TLC-u. Međutim, IR spektar se ne može analizirati u potpunosti. Vrpca  $3050\text{ cm}^{-1}$  ukazuje na aromatsko C-H istežanje, dok vrpca  $1740\text{ cm}^{-1}$  može ukazivati na C=O istežanje.

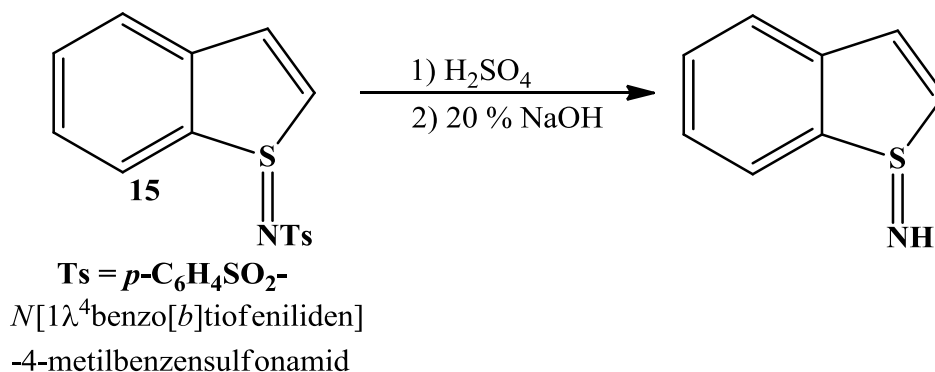


**Shema 7.** Reakcija s benzil-karbamatom i očekivani produkt



**Shema 8.** Reakcija s *tert*-butil-karbamatom i očekivani produkt

Također, detosilacijom sulfilimina **15** tj. uklanjanjem tosilne skupine htjelo se doći do sulfilimina sa slobodnom NH skupinom te na tome spoju raditi daljnje reakcije oksidacije ili novo alkiliranje i aciliranje dušika.

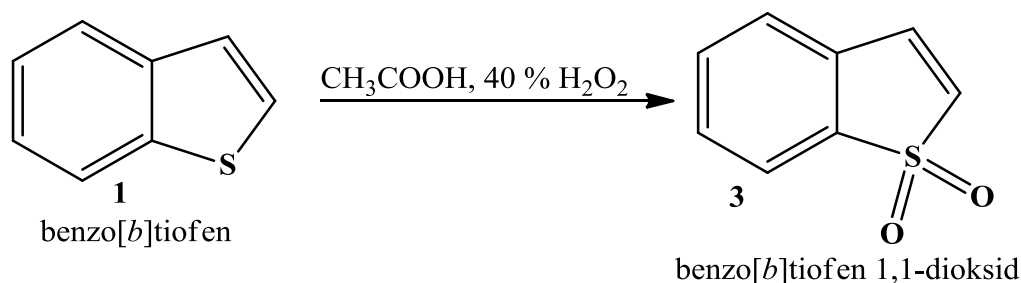


**Shema 9.** Detosilacija sulfilimina **15**

Detosilacijom je nastao novi produkt, ali zbog slobodnog elektronskog para na dušiku dolazi do protoniranja i spoj nije bilo lako pročitati kromatografijom na stupcu. Iz istog razloga, nismo mogli provesti potpunu analizu spoja, a čini se da je dobiveni produkt i prilično nestabilan te da dolazi do njegovog raspada. Što se tiče snimljenog IR spektra, prisutan je široki pik na  $> 3200 \text{ cm}^{-1}$  što bi moglo upućivati na slobodnu N-H vezu. <sup>1</sup>H NMR spektar je snimljen, ali se nije mogao interpretirati iz istih razloga. Inače, uklanjanje tosilne skupine se moglo lijepo pratiti na TLC-u i to se odvija dosta brzo.

## 4.2. Sinteza i reakcije dioksidnog derivata benzo[*b*]tiofena - benzo[*b*]tiofen-1,1-dioksid (3)

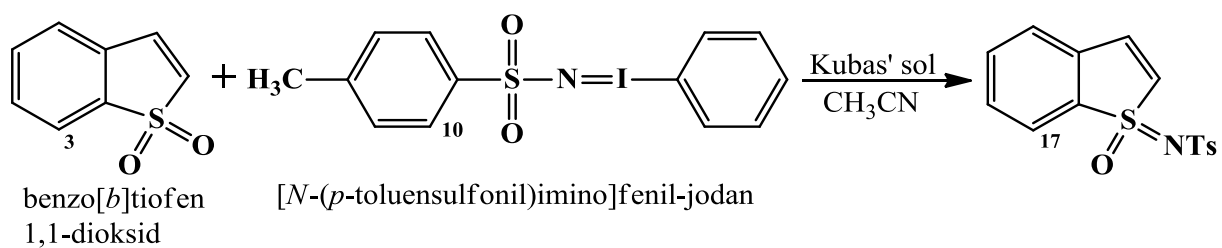
Osim sinteze sulfiliminskog analoga benzo[*b*]tiofena, sintetiziran je i dioksidni (sulfonski) derivat benzo[*b*]tiofena. Dioksidni derivat – benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksid (**3**) je poznat kao dobar dipolarofil u reakcijama cikloadicije za razliku od benzo[*b*]tiofena. Također, pripremljen je benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksid (**3**) jer je stabilniji i lakše ga je izolirati od sulfoksidnog derivata- benzo[*b*]tiofen 1-oksida. Benzo[*b*]tiofen 1-oksid je nestabilan i ne može se tako lako izolirati iz smjese pa njega nismo ni koristili za pripremu sulfoksimina **17** nego smo pokušali koristiti spoj **3**.



**Shema 10.** Reakcija nastajanja benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksida (**3**)

Srebrnim kristalima **3**, nastalim iz bezbojne otopine benzo[*b*]tiofena (**1**) refluksiranjem preko vodene kupelji dva sata (shema 10), je snimljen IR spektar. Usporedbom temperature taljenja, kao i IR spektra (u prilogu) s IR spektrom benzo[*b*]tiofena [43] potvrđeno je da je nastao benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksid (**3**). Vrpce 3099 i 3037  $\text{cm}^{-1}$  ukazuju na aromatsko C-H istezanje. Vrpca 1585  $\text{cm}^{-1}$  ukazuje na aromatsko C-C istezanje. Nove vrpce koje su se pojavile na 1280 i 1191  $\text{cm}^{-1}$  ukazuju na S=O istezanje, dakle, na novostvorene veze između sumpora i dva kisika.

Osim oksidacije sulfilimina, sulfoksimin **17** smo pokušali dobiti i reakcijom sulfona **3** s ilidom **10**. Nažalost, ova reakcija (shema 11) nije dala očekivani sulfoksiminski produkt.



**Shema 11.** Reakcija prevođenja sulfona **3** u sulfoksimin **17**

### 4.3. Sinteza sulfoksiminskog derivata benzo[*b*]tiofena - 4-metil-*N*-[1-okso-1*H*-1λ<sup>6</sup>benzo[*b*]tiofen-1-iliden]benzensulfonamid ili 1-[(*p*-tolilsulfonil)imino]-1,1-dihidrobenzo[*b*]tiofen 1-oksidi (17)

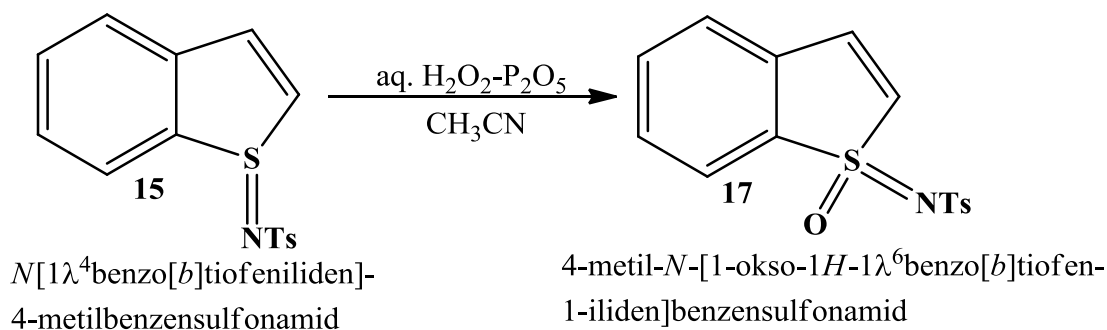
Za pripremu sulfoksimina, do sada nepoznatog spoja, smo koristili različite metode. Pokušalo se dobiti sulfoksimin na dva načina: oksidacijom sulfilimina i prevođenjem sulfona. Oksidacija sulfilimina u sulfoksimin je dala očekivani produkt.

Oksidacije su pokušane s više reagensa: oksonom, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> reagensom, natrijevim hipokloritom (NaOCl), *meta*-klorperoksibenzojevom kiselinom u diklormetanu (mCPBA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), vodikovim peroksidom u octenoj kiselini, ali većina tih reakcija nije dala očekivani novi produkt.

Oksidacija sulfilimina **15** s oksonom na sobnoj temperaturi nije dala očekivani produkt. Okson čini 2KHSO<sub>5</sub>, KHSO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Kalijev peroksomonosulfat je najaktivniji. Ista reakcija je ponovljena u mikrovalnoj pećnici, bez otapala, te je nastao produkt za koji se nije moglo potvrditi da se radi o sulfoksiminu **17**. Temperatura taljenja nastalog spoja se razlikuje od temperature taljenja sulfoksimina **17** koji je konačno dobiven drugom metodom. Temperatura taljenja nastalog spoja je 82-86 °C, a sulfoksimina **17** 90-94 °C. IR spektar nastalog spoja (u prilogu) je uspoređen s IR spektrom sulfoksimina **17**. Vrpca 3079 cm<sup>-1</sup> koja ukazuje na aromatsko C-H istezanje se javlja kao i kod sulfoksimina **17**, ali slabijeg intenziteta. Ostale vrpce se razlikuju tj. malo su veće ili manje od onih kod sulfoksimina **17**. Vrpce 1302 i 1262 cm<sup>-1</sup> mogu ukazivati na S=O istezanje, a vrpca 3364 cm<sup>-1</sup> na N-H istezanje. Područje veće od 3000 cm<sup>-1</sup> se razlikuje. Konačno, NMR spektri se nisu mogli dovoljno dobro interpretirati.

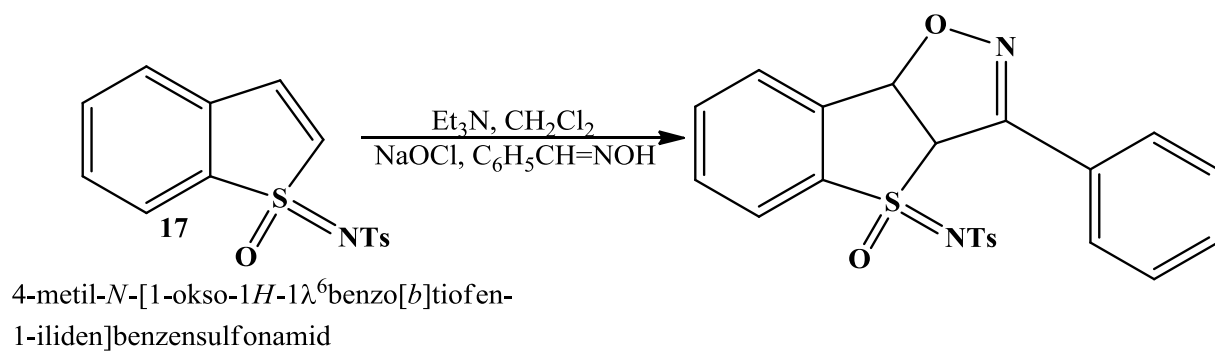
Uspješna oksidacija sulfilimina **15** je postignuta s H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> reagensom pri čemu nastaje racemična smjesa sulfoksimina **17**. Iz bezbojne otopine miješane na sobnoj temperaturi osam dana (shema 12) nastali su bijeli kristali sulfoksimina **17**. Do sada su priređeni sulfoksiminski derivati tiofena, ali ne i benzo[*b*]tiofena. Sulfoksimin **17** je sulfoksiminski derivat benzo[*b*]tiofena. Usporedbom IR spektra sulfoksimina **17** (u prilogu) s IR spektrom sulfilimina **15** potvrđeno je da je nastao 4-metil-*N*-[1-okso-1*H*-1λ<sup>6</sup>benzo[*b*]tiofen-1-

iliden]benzensulfonamid (**17**). Vrpca  $3079\text{ cm}^{-1}$  ukazuje na aromatsko C-H istezanje, dok vrpca  $1597\text{ cm}^{-1}$  ukazuje na aromatsko C-C istezanje. Vrpce  $1330$ ,  $1285$  i  $1143\text{ cm}^{-1}$  ukazuju na S=O istezanje.  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR spektri (u prilogu) također potvrđuju da se radi o sulfoksiminu **17** [7]. U  $^1\text{H}$  NMR spektru singlet na  $2,45$  ukazuje na metilnu skupinu u  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ . Dublet signala  $6,74$  ukazuje na vodikov atom u  $\text{CH}=\text{C}$ . Multiplet signala na  $7,23 - 7,40$ ,  $7,73 - 7,54$  i  $7,82 - 7,85$  ukazuju na aromatske protone. Kod ugljikova NMR spektra  $21,49$  ukazuje na ugljik u  $\text{CH}_3$ . Usporedbom NMR spektra sulfoksimina **17** i sulfilimina **15** jasno je vidljivo da sulfoksimin **17** ima isti broj protona, ali se frekvencije značajno razlikuju što ukazuje na sulfoksimin jer ima isti broj protona, ali se mijenja polarnost (vidljivo i na TLC-u). Konstanta sprege se promijenila s  $5,9$  na  $6,9$ . Ugljikov NMR također pokazuje jednak broj pikova –  $13$  za  $13$  različitih C-jezgri, ali se dovoljno razlikuju da se vidi spoj drugačije polarnosti.



**Shema 12.** *Reakcija nastajanja 4-metil-*N*-[1-okso-1*H*-1λ<sup>6</sup>benzo[*b*]tiofen-1-iliden]benzensulfonamid (**17**)*

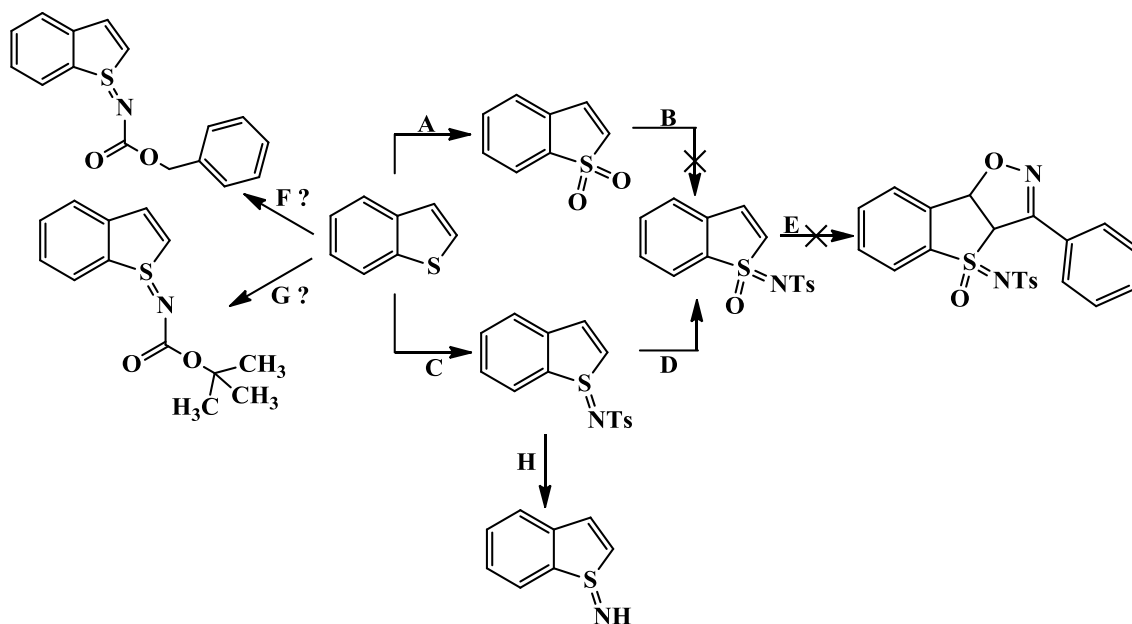
Benzo[*b*]tiofen je aromatski spoj koji je izuzetno slabo reaktivan u reakcijama cikloadicije, dok je njegov dioksidni derivat, benzo[*b*]tiofen 1,1-dioksid, jako dobar dipolarofil. Sulfilimin **15** se zasad pokazao kao loš dipolarofil, ali se, analogno (ne)reaktivnosti benzo[*b*]tiofena i njegovog dioksida, očekuje da sulfoksimin **17** bude bolji dipolarofil od sulfilimina **15**. Iz toga razloga, pokušali smo cikloadiciju sulfoksimina **17** (shema 13). No, reakcijska smjesa nije dala očekivani cikloadukt.



**Shema 13.** *Cikloadicija sulfoksimina 17*



## **5. ZAKLJUČAK**



**Shema 14.** Reakcije pripremljene u radu

A:  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 40 %  $\text{H}_2\text{O}_2$ ; B: spoj 10,  $[\text{Cu}(\text{NCMe})_4]\text{BF}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; C: spoj 10,  $[\text{Cu}(\text{NCMe})_4]\text{BF}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; D: aq.  $\text{H}_2\text{O}_2$ - $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; E:  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{NOH}$ ; F: spoj 12 i 13,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $[\text{Cu}(\text{NCMe})_4]\text{BF}_4$ ; G: spoj 12 i 14,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $[\text{Cu}(\text{NCMe})_4]\text{BF}_4$ ; H:  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 25 %  $\text{NaOH}$ .

Oksidacijskom iminacijom benzo[b]tiofena s jodovim ilidom **10** sintetiziran je poznati sulfilimin **15**,  $N[1\lambda^4\text{benzo}[b]\text{tiofeniliden}]\text{-4-metilbenzensulfonamid}$ . Oksidacijom sulfilimina s različitim reagensima nastao je sulfoksiminski derivat benzo[b]tiofena - 4-metil- $N$ -[1-okso-1*H*-1 $\lambda^6$ benzo[b]tiofen-1-iliden]benzensulfonamid (**17**). Najuspješniji oksidans je bio  $\text{H}_2\text{O}_2$ - $\text{P}_2\text{O}_5$  reagens, kojeg smo pripremili prema postupku opisanom u literaturi, a koji se odnosi na oksidacije benzo[b]tiofena sa supstituentima koji mogu biti i elektron-donirajuće i elektron-akceptorske skupine. Kako sve ostale oksidacije sulfilimina nisu bile uspješne, pokušali smo pripremiti i druge derivate benzo[b]tiofena s benzil-karbamatom i *tert*-butil-karbamatom reakcijama koje, međutim, nisu dale nove produkte ili su imale previše sporednih produkata, pa se produkti nisu mogli izolirati i karakterizirati. Uklanjanje tosilne skupine sa sulfilimina **15** daje slobodni sulfilimin koji je nestabilan te ga dalje nismo upotrebljavali. Reakcija cikloadicije sulfoksimina s benzonitril-oksikom se nije odvijala u promatranim uvjetima. Novi sulfoksimin, 4-metil- $N$ -[1-okso-1*H*-1 $\lambda^6$ benzo[b]tiofen-1-iliden]benzensulfonamid, je dokazan spektroskopskim metodama ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, IR).

# **6. METODIČKI DIO**

## 6.1. Priprema za izvođenje nastavnog sata

<b>Nastavna cjelina: Ugljikovodici</b>		<b>Razred: 8.</b>
<b>Nastavna tema: Aromatski ugljikovodici - Benzen</b>		<b>Datum:</b>
<b>Ciljevi i zadatci nastave:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Upoznavanje temeljnih pojmova vezanih za aromatske ugljikovodike.</li> <li>• Sticanje elementarnog znanja o benzenu.</li> <li>• Osvješčivanje pozitivnog ekološkog pogleda na svijet.</li> <li>• Poticanje na zajedničko učenje.</li> </ul>	<b>Oblici rada:</b> <p>Frontalni oblik rada</p> <p>Individualni rad</p>	<b>Sredstva i pomagala:</b> <p>Ploča, krede u boji, power-point prezentacija, računalo, prozirnica, radni listići, vodena kupelj, epruveta za odsisavanje, koljenasta cijev, stezaljka, stalak s hvataljkom, dvije menzure od 10 mL, stakleni lijevak, porculanska zdjelica, boca od 1 L, pneumatska kada, koncentrirana sumporna kiselina, otopina formaldehida (w= 40 %), benzen.</p>
<b>Ključni pojmovi: <i>aromatski ugljikovodici, benzen.</i></b>		

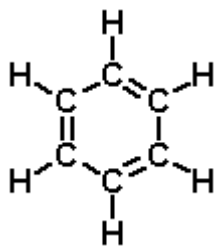
**Obrazovna postignuća:**

- Razumjeti što su aromatski ugljikovodici.
- Znati objasniti razliku između nezasićenih i aromatskih ugljikovodika.
- Upoznati učenike s benzenom.
- Učenici će moći nacrtati i objasniti strukturnu formulu benzena.
- Razvijanje svijesti o kancerogenim sljubljenim benzenskim prstenovima.
- Upoznati se i razumjeti da je udisanje para ugljikovodika i drugih organskih spojeva opasno po život i štetno po zdravlje.

<b>TIJEK SATA</b>	<b>Metode rada</b>
<b>Uvod (5min)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Što su ugljikovodici? Ponavljanje prethodno naučenog o ugljikovodicima. Ponavljanje nomenklature na spojevima alkena i alkina. Ponoviti nezasićene ugljikovodike.</li></ul>	Metoda razgovora
<b>Glavni dio (35 min)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zaključivanje i definiranje pojma aromatskih ugljikovodika te definiranje benzena kao njihovog predstavnika.</li><li>• Poučavanje i crtanje strukturne formule benzena.</li><li>• Definiranje osnovnih svojstava benzena. Tablično svrstavanje osnovnih svojstava benzene.</li><li>• Opisi i prikaz drugih organskih spojeva s benzenskom jezgrom.</li><li>• Izvođenje demonstracijskog pokusa "Dokazivanje benzenskih para u zraku". Naglašavanje o štetnosti benzenskih para.</li><li>• Osvježavanje pozitivnog ekološkog pogleda na svijet.</li></ul>	Frontalni rad Poticanje Pomaganje Metoda razgovora Metoda usmenog izlaganja Metoda demonstracije

<b>Zaključni dio (5 min)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Samostalno ponavljanje nastavnog sadržaja uz pomoć pitanja i teksta na radnom listiću.</li> <li>• Učenici dobijaju referat o štetnosti organskih otapala za samostalno istraživanje.</li> </ul>	Vježbanje  Ponavljanje
<b>Literatura za nastavnika:</b>  M. Sikirica, <i>Metodika nastave kemije</i> , Školska knjiga, Zagreb, 2001.  Đ. Kocijan, M. Petković, <i>Svijet tvari 2</i> , udžbenik za osmi razred osnovne škole, Profil, Zagreb, 2009.  Đ. Kocijan, M. Petković, <i>Svijet tvari 2</i> , radna bilježnica za osmi razred osnovne škole, Profil, Zagreb, 2009.  <b>Literatura za učenike:</b>  Đ. Kocijan, M. Petković, <i>Svijet tvari 2</i> , udžbenik za osmi razred osnovne škole, Profil, Zagreb, 2009.  Đ. Kocijan, M. Petković, <i>Svijet tvari 2</i> , radna bilježnica za osmi razred osnovne škole, Profil, Zagreb, 2009.	

## 6.2. Plan ploče

PLAN PLOČE	
<b>Aromatski ugljikovodici – Benzen</b>	
<p>-aromatski ugljikovodici- nezasićeni ciklički spojevi</p> <p>-benzen – najjednostavniji aromatski ugljikovodik</p> <p>-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> - sastoji se od 6 C atoma i 6 H atoma povezanih u prsten</p> <p>strukturna formula benzena:</p>  <p>-bistra, bezbojna, zapaljiva, kancerogena tekućina karakteristična mirisa</p>	<p><b>Pokus:</b> Dokazivanje benzenskih para u zraku</p> <p><b>Opažanja:</b> Pare benzena su bezbojne. Otopina je promjenila boju u smeđe-crvenu.</p> <p><b>Zaključak:</b> U zraku su dokazane pare benzena. Pare benzena su otrovne.</p>

### 6.3. Prozirnica

## SVOJSTVA BENZENA:

Vrelište	Talište	Gustoća	Boja	Miris	Štetnost	Zapaljivost
80,1°C	5,5°C	0,87g/cm <sup>3</sup>	Bezbojan Bistar	Karakterističan	Kancerogen	Jako zapaljiva tekućina



## 6.4. Demonstracijski pokus

### POKUS "DOKAZIVANJE BENZENSKIH PARA U ZRAKU"

**PRIBOR:** vodena kupelj, epruveta za odsisavanje, koljenasta cijev, stezaljka, stalak s hvataljkom, dvije menzure od 10 mL, stakleni lijevak, porculanska zdjelica, boca od 1 L, pneumatska kada.

**KEMIČALIJE:** koncentrirana sumporna kiselina, otopina formaldehida (w=40 %), benzen.



**OPREZ!:**

Koncentrirana kiselina izaziva jake opekline na koži i može uzrokovati trajnu [sljepoću](#) ako dođe u dodir s [očima](#). Koristiti zaštitne naočale i zaštitne rukavice, pažljivo rukovati.



Formaldehyd je otrovan i nagriza kožu. Koristiti zaštitne naočale i zaštitne rukavice.



Benzen je otrovan, lako zapaljiv, nadražuje oči i dišne puteve. Koristiti zaštitne rukavice i zaštitne naočale. Pokus izvoditi uz otvoren prozor.

### **POSTUPAK:**

1. U epruvetu za odsisavanje uliti 9,5 mL koncentrirane sumporne kiseline i 0,5 mL otopine formaldehida (w=40 %) te dobro promiješati.
2. Bocu napunite do vrha vodom.
3. Kroz slobodni kraj boce isušite zrak tako da se voda cijedi u niže postavljenu kadu. Na taj način u boci nastane vakuum koji povlači zrak iz staklenog lijevka.
4. Zagrijati vodenu kupelj.
5. U porculansku zdjelicu uliti vrlo malo benzena te sve staviti na vodenu kupelj.
6. Zagrijavanjem nastaju pare benzena koje prolaze kroz lijevak i ulaze u epruvetu za odsisavanje.

## 6.5. Radni listić

1. Što su aromatski ugljikovodici?

---

2. Što je benzen?

---

3. Nacrtaj strukturnu formulu benzena.

4. Nabroji osnovna svojstva benzena.

---

5. Pojasni štetnost djelovanja benzena i drugih organskih spojeva.

---

## **7. LITERATURA**

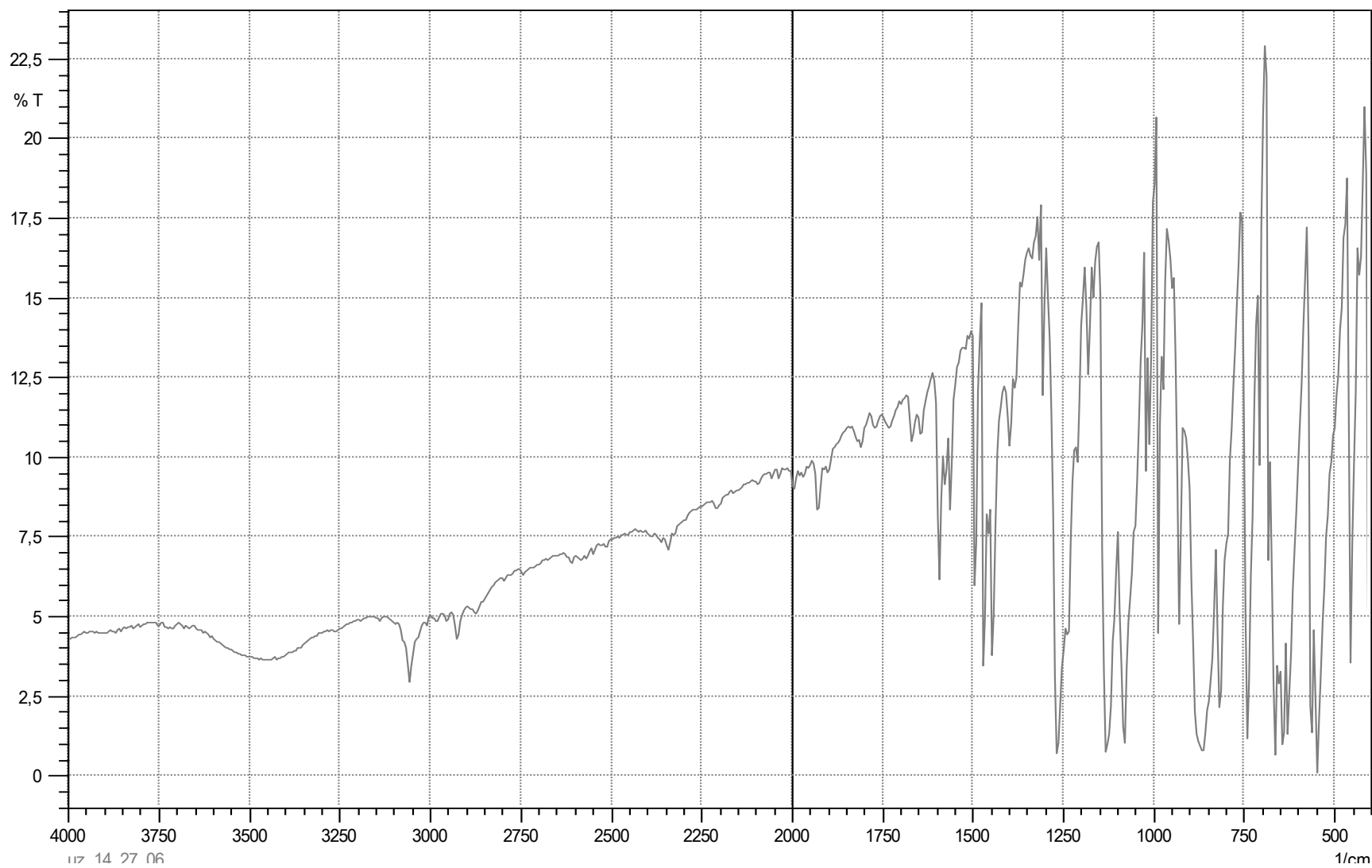
1. S.H. Pine, Organska kemija, Školska knjiga, Zagreb, 1994.
2. Heterocyclic compound, dostupno na: [http://en.wikipedia.org/wiki/Heterocyclic\\_compound](http://en.wikipedia.org/wiki/Heterocyclic_compound) (Zadnji put pregledano 30.10.2012.)
3. Heterociklička jedinjenja, Poljoprivredni fakultet Novi Sad, 9.4.2010., dostupno na: <http://polj.uns.ac.rs/predmeti/HEMIJA/HETEROCIKLICNA%20JEDINJENJA-2008-9.pdf> (Zadnji put pregledano 15.11.2012.)
4. Nomenclature of Heterocyclic Compounds, New Age International, dostupno na: <http://www.newagepublishers.com/samplechapter/001122.pdf> (Zadnji put pregledano 28.10.2012.)
5. T.L. Gilchrist, Heterocyclic Chemistry, Longman, London, 1992.
6. M. Abramović, Tiofen (tiol), skripta, Niš, 2012.
7. N. Peša, A study of reactions of sulphur containing dipolarophiles with 1,3-dipoles, doktorska disertacija, Hull, UK, (2002), 251.
8. J. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **73**, 1 (2000), 1-17.
9. J. Nakayama, Y. Sano, Y. Sugihara, A. Ishii, *Tetrahedron Lett.* **40** (1999), 3785-3788.
10. J. Nakayama, Y. Sugihara, *Topics in Current Chemistry* **205** (1999), 131-195.
11. N.J. Leonard, C.R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **27**, 1 (1962), 282-284.
12. T. Thiemann, D.J. Walton, A.O. Brett, J. Iniesta, F. Marken, Y. Li, The chemistry of thiophene S-oxides and related compounds, (2009), 96-113.
13. K. Fukui, *Fortschr. Chem. Forsch.* **15** (1970), 1-85.
14. G.V. Zyl, C.J. Bredeweg, R.H. Rynbrandt, D.C. Neckers, *Canadian Journal of Chemistry* **44**, 19 (1966), 2283-2289.
15. G.H. Whitman, Organosulfur Chemistry, Oxford University Press, USA, 1995.
16. D.J. Cram, J. Day, D.R. Rayner, D.M.V. Schrlitz, D.J. Duchamp, D.C. Garwood, *J. Am. Chem. Soc.* **92** (1970), 7369-7384.
17. F.G. Yamagishi, D.R. Rayner, E.T. Zwicker, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973), 1916-1925.
18. N. Furukawa, K. Akutagawa, T. Yoshimura, S. Oae, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981), 3989-3992.

19. K. Saladin, *Anatomy and Physiology*, McGraw Hill Higher Education, USA, 2003.
20. R. Vanacore, A. Ham, M. Voehler, C.R. Sanders, T.P. Conrads, T.D. Veenstra, K.B. Sharpless, P.E. Dawson, B.G. Hudson, *Science* **325**, 5945 (2009), 1230-1234.
21. M. Reggelin, C. Zur, *Synthesis* **1** (2000), 1-64.
22. H.R. Bentley, J.K. Whitehead, *J. Chem. Soc. D* (1950), 2081-2082.
23. H.R. Bentley, E.E. McDermott, J. Pace, J.K. Whitehead, T. Moran, *Nature* **165** (1950), 150-151.
24. P.D. Kennewell, J.B. Taylor, *Chem. Soc. Rev.* **9** (1980), 477-498.
25. T. Kuroda, K. Hisamura, I. Matsukuma, H. Nishikawa, M. Morimoto, T. Ashizawa, N. Nakamizo, Y. Otsuji, *J. Heterocycl. Chem.* **29**, 5 (1992), 1133-1142.
26. T.W. Hambley, B. Raguse, D.D. Ridley, *Aust. J. Chem.* **39**, 11 (1986), 1833-1842.
27. L.I. Smith, *Chem. Rev.* **23** (1938), 193-285.
28. R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2**, 10 (1963), 565-598.
29. G. Broggini, G. Zecchi, *Synthesis* **6** (1999), 905-917.
30. R. Huisgen, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa, Ed., J. Wiley and Sons, New York, **1** (1984), 1-176.
31. R. Sustmann, Orbital energy control of cycloaddition reactivity, *Organisch Chemisches Institut der Universität, Münster, Njemačka*, 569-593.
32. R.B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **81**, 21 (1969), 797-869.
33. R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **40**, 4 (1974), 569-593.
34. K.N. Houk, K. Yamaguchi, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa, Ed., J. Wiley and Sons, New York, **2** (1984), 407-450.
35. M. Cinquini, F. Cozzi, *Stereoselective Synthesis*, Workbench edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **E21**, 5 (1996), 2953-2987.
36. S. Karlsson, H.E. Högberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **12** (2001), 1977-1982.
37. Sigma-Aldrich, Find MSDS, dostupno na: <http://www.sigmaaldrich.com/safety-center.html> (Zadnji put pregledano 6.11.2012.)

38. S. Matsumura, N. Kihara, T. Takata, *J. Polym. Sci. part A: Polym. Chem.* **41**, 9 (2003), 1330-1334.
39. D.N. Harpp, C. Heitner, *J. Org. Chem.* **35**, 10 (1970), 3256-3259.
40. E.A. Voight, P.A. Roethle, S.D. Burke, *J. Org. Chem.* **69** (2004), 4534-4537.
41. R.E. White, M.B. McCarthy, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 17 (1984), 4922-4926.
42. S.J. Archibald, A.N. Boa, N. Peša, *Chem. Commun.* 14 (2003), 1736-1737.
43. Spectral Database for Organic Compounds SDBS, dostupno na: [http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi) (Zadnji put pregledano 6.11.2012.)
44. M. Sikirica, Metodika nastave kemije, Školska knjiga, Zagreb, 2001.
45. Đ. Kocijan, M. Petković, Svijet tvari 2, udžbenik za 8.razred osnovne škole, Profil, Zagreb, 2009.
46. Đ. Kocijan, M. Petković, Svijet tvari 2, radna bilježnica za 8. razred osnovne škole, Profil, Zagreb, 2009.

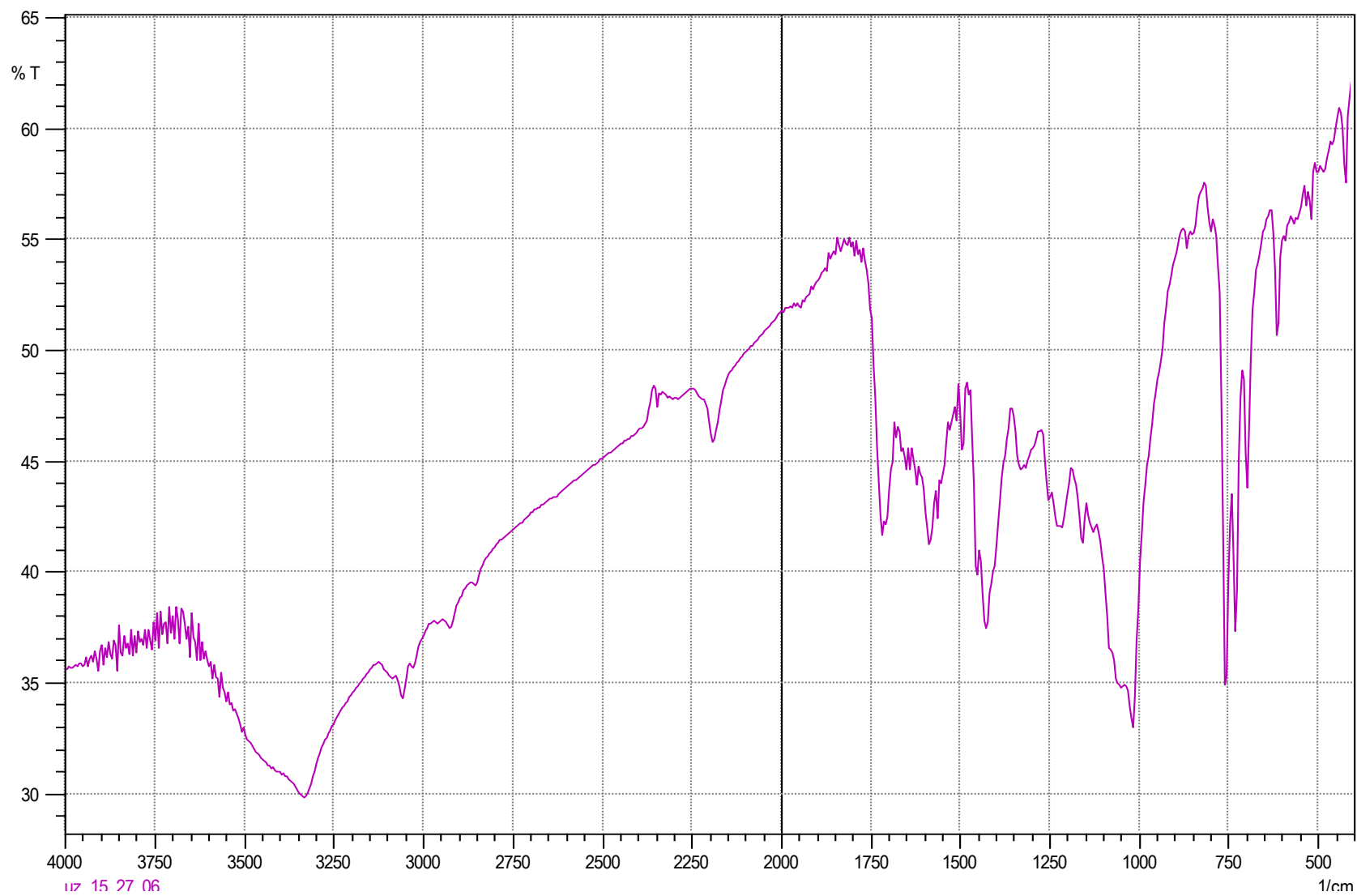
## **8. PRILOZI**

## 8.1. IR spektar spoja 10

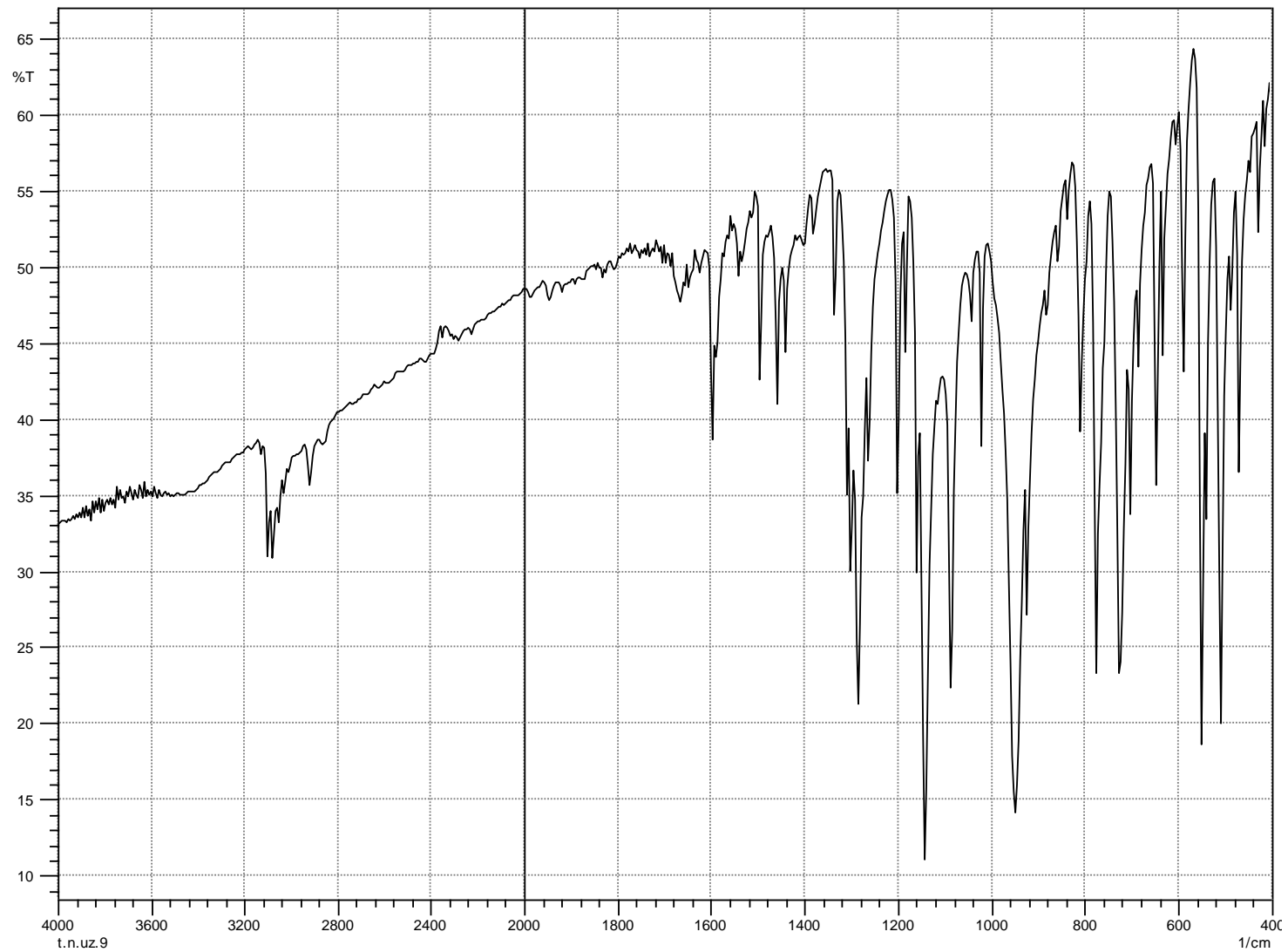




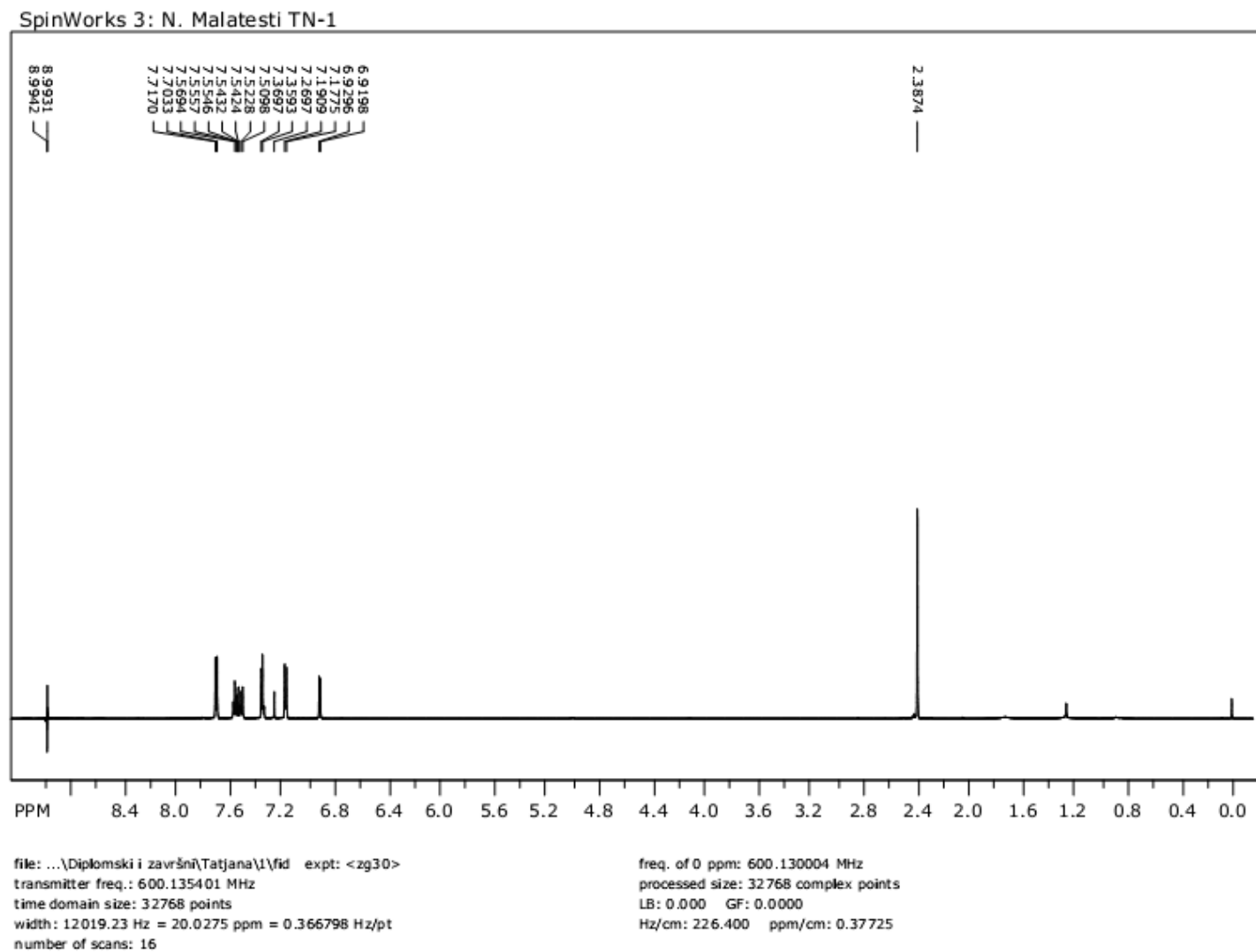
## 8.2. IR spektar spoja 14



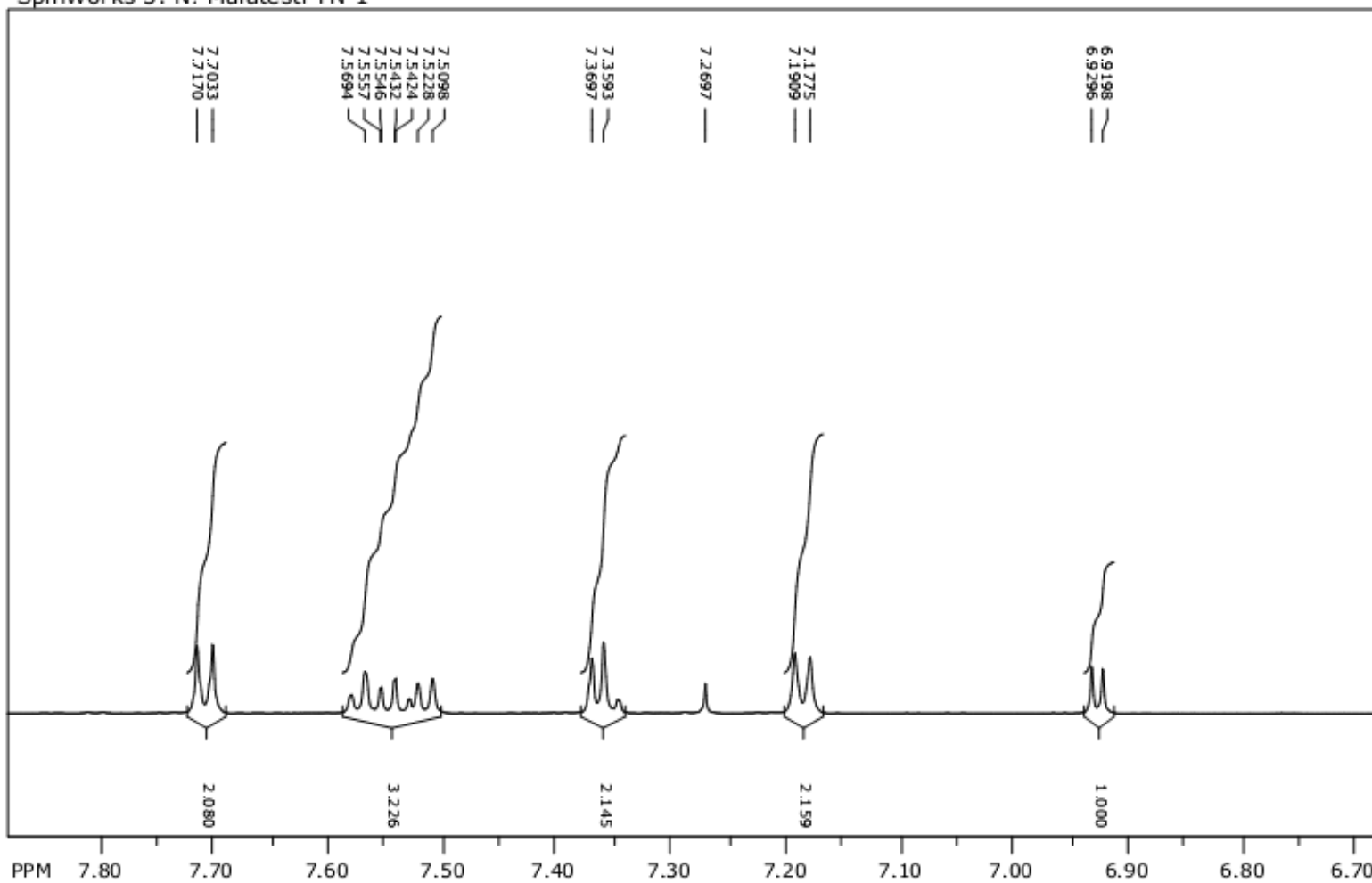
### 8.3. IR spektar spoja 15



#### 8.4. $^1\text{H}$ NMR spektar spoja 15



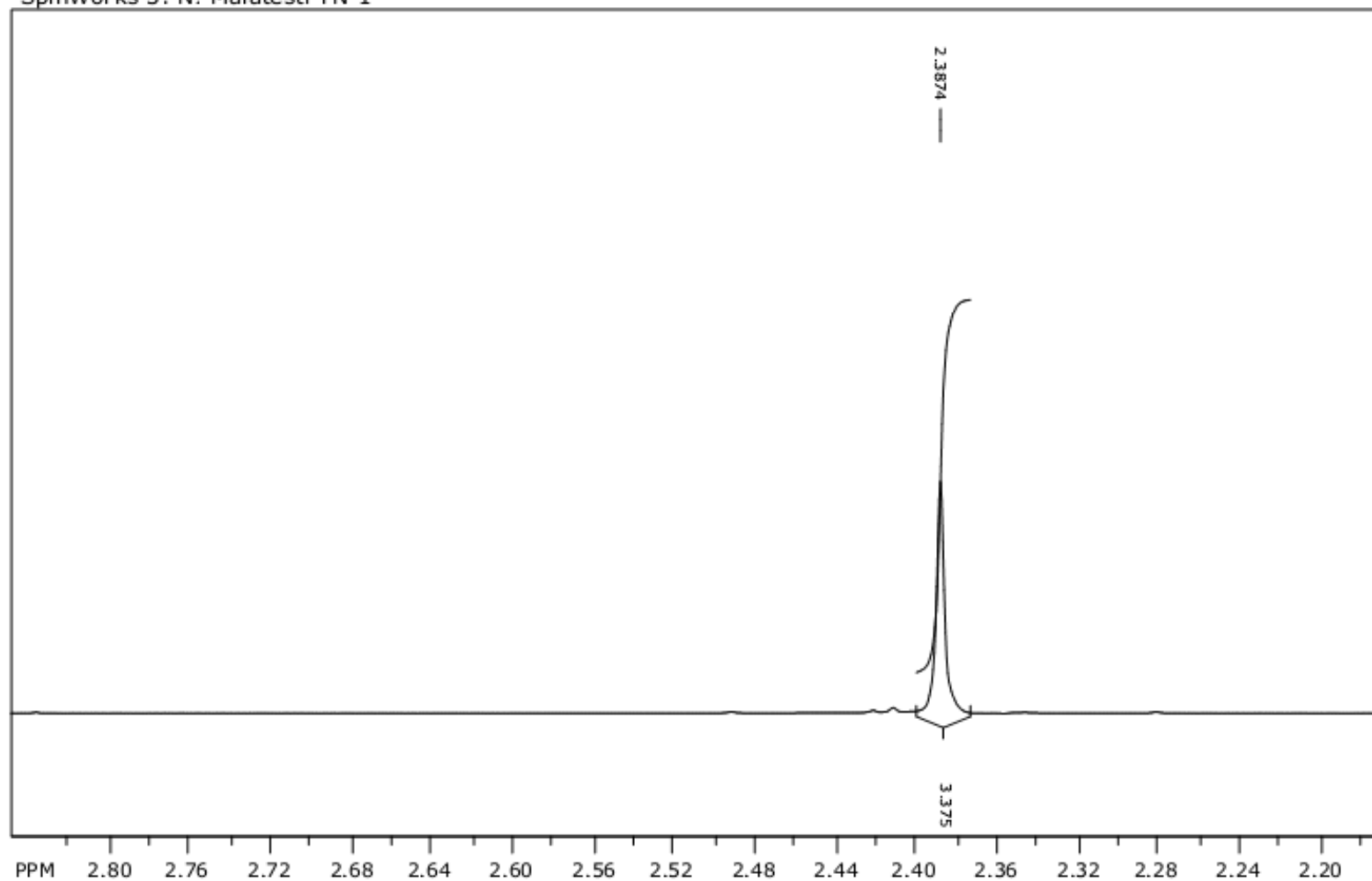
SpinWorks 3: N. Malatesti TN-1



file: ...Diplomski i završna\Tatjana\1\fid expt: <zg30>  
 transmitter freq.: 600.135401 MHz  
 time domain size: 32768 points  
 width: 12019.23 Hz = 20.0275 ppm = 0.366798 Hz/pt  
 number of scans: 16

freq. of 0 ppm: 600.130004 MHz  
 processed size: 32768 complex points  
 LB: 0.000 GF: 0.0000  
 Hz/cm: 29.026 ppm/cm: 0.04837

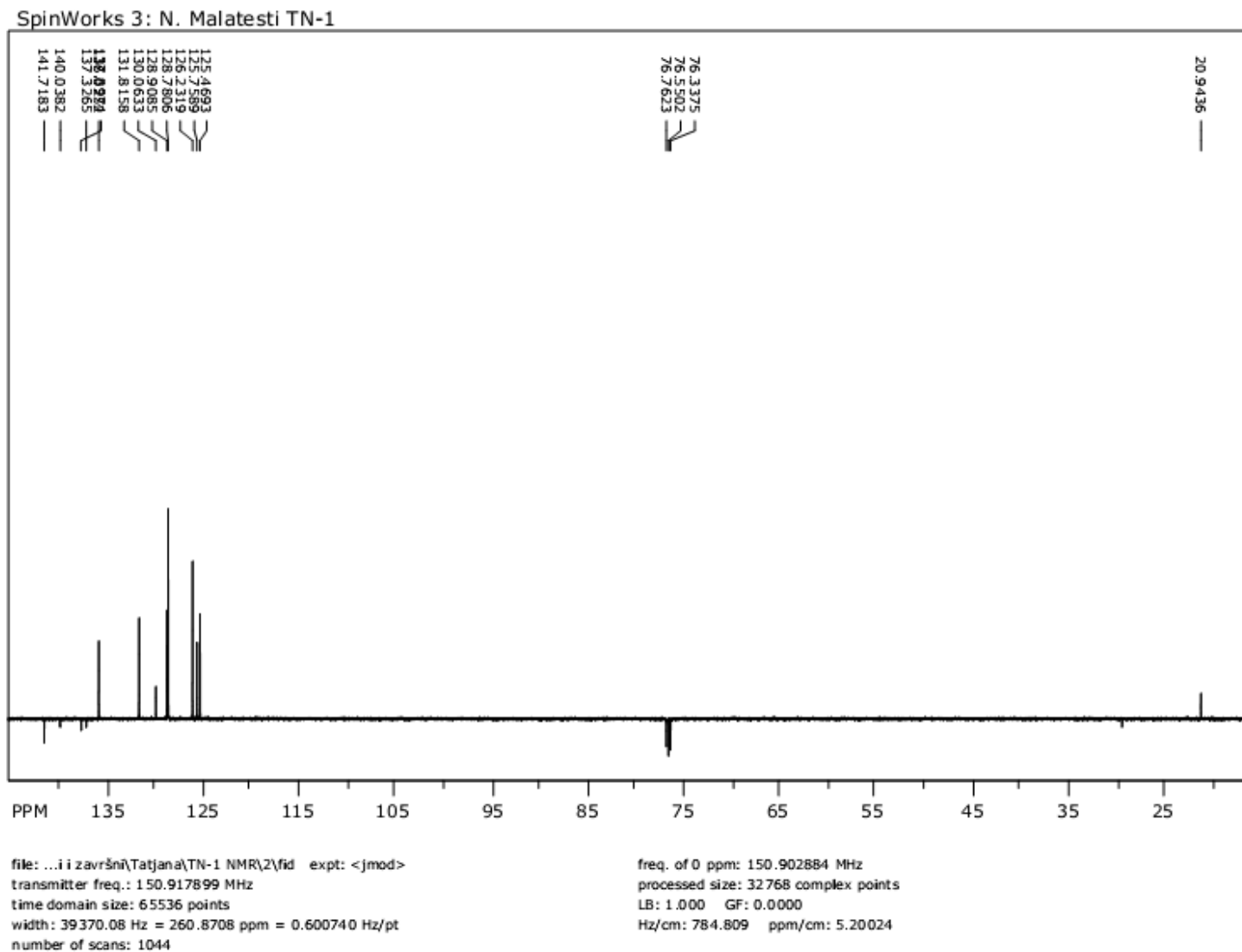
SpinWorks 3: N. Malatesti TN-1



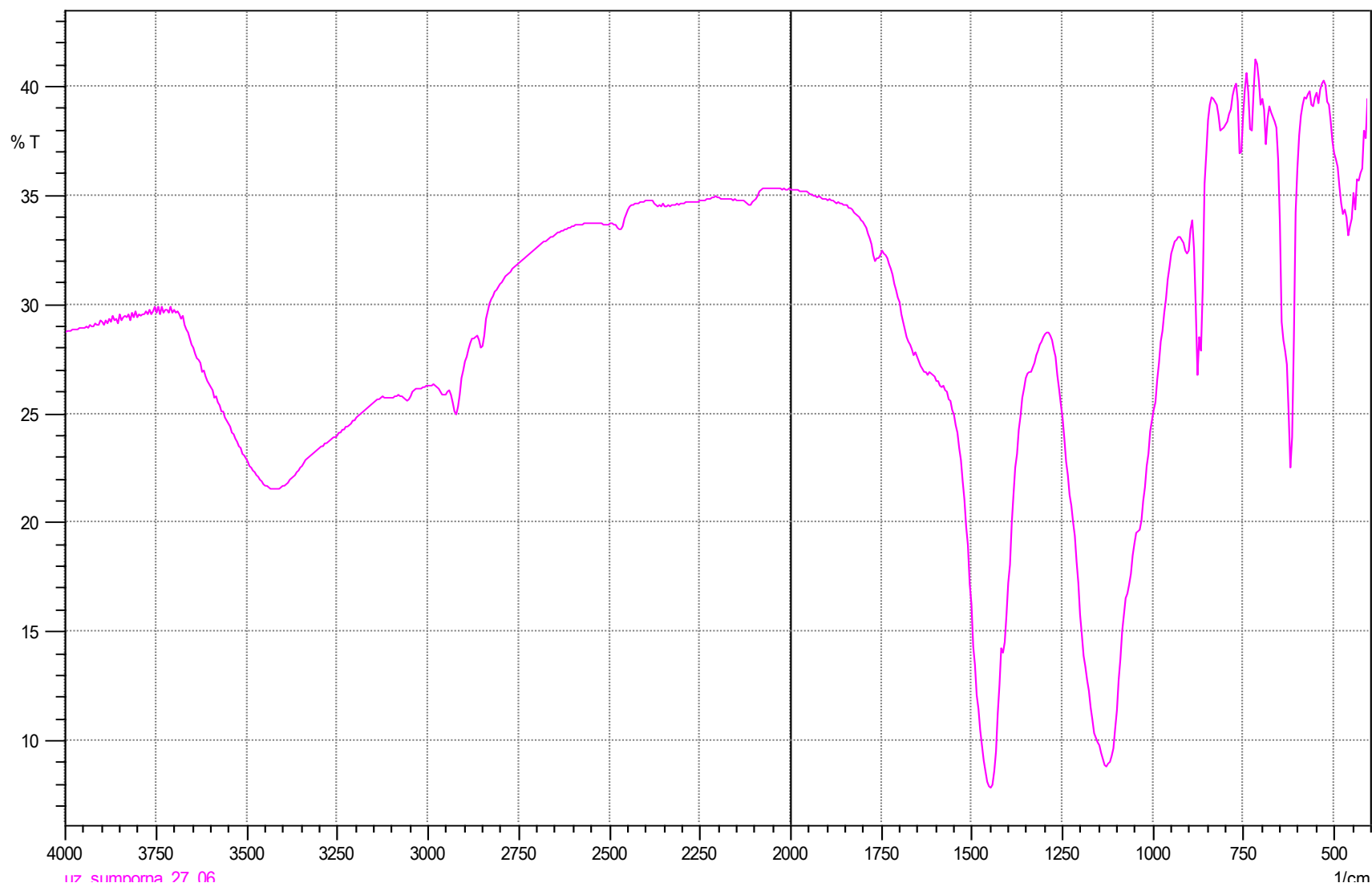
file: ...\\Diplomski i završni\\Tatjana\\1\\fid expt: <zg30>  
transmitter freq.: 600.135401 MHz  
time domain size: 32768 points  
width: 12019.23 Hz = 20.0275 ppm = 0.366798 Hz/pt  
number of scans: 16

freq. of 0 ppm: 600.130004 MHz  
processed size: 32768 complex points  
LB: 0.000 GF: 0.0000  
Hz/cm: 16.360 ppm/cm: 0.02726

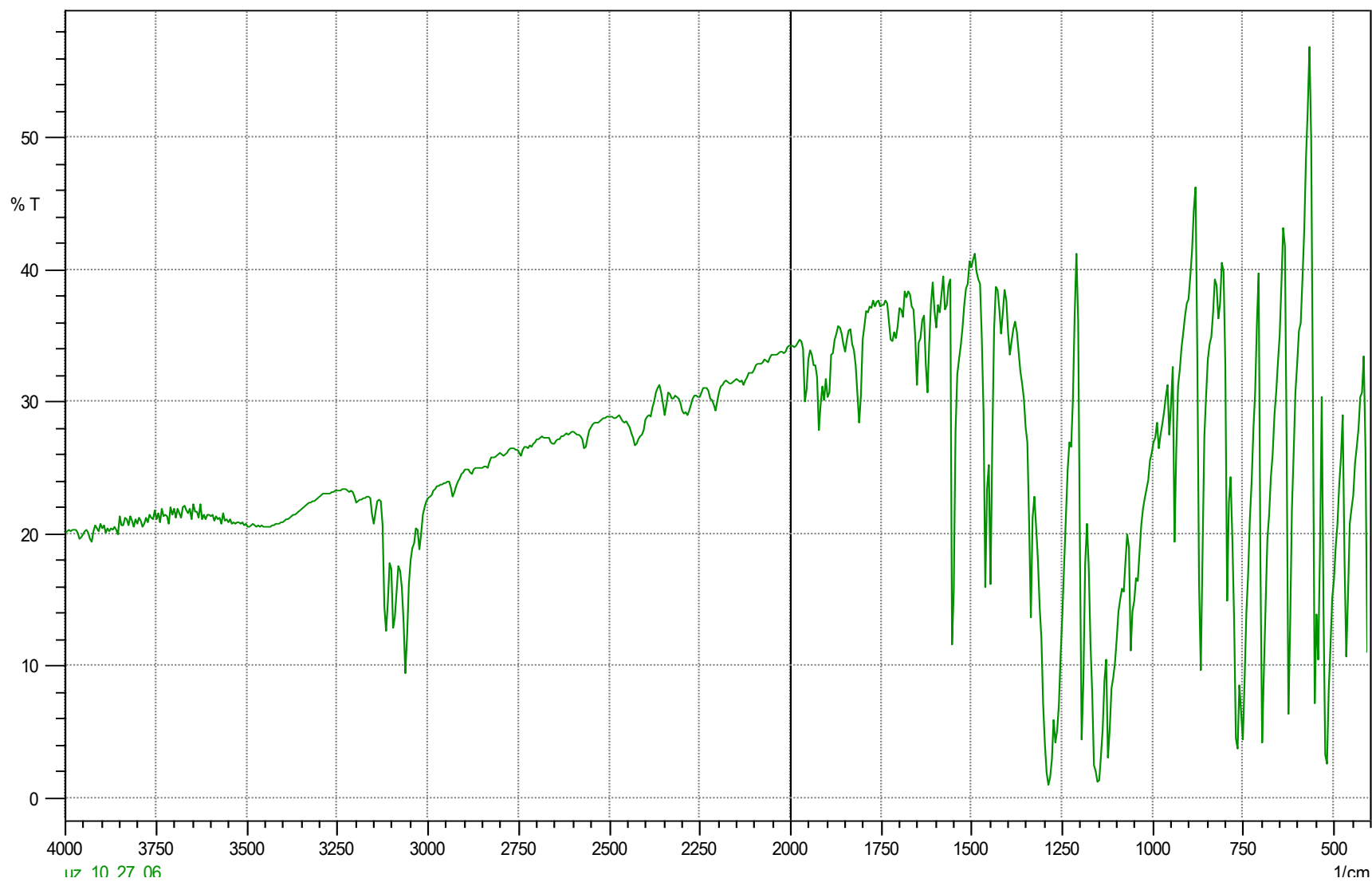
## 8.5. $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja 15



## 8.6. IR spektr detosilacije 15

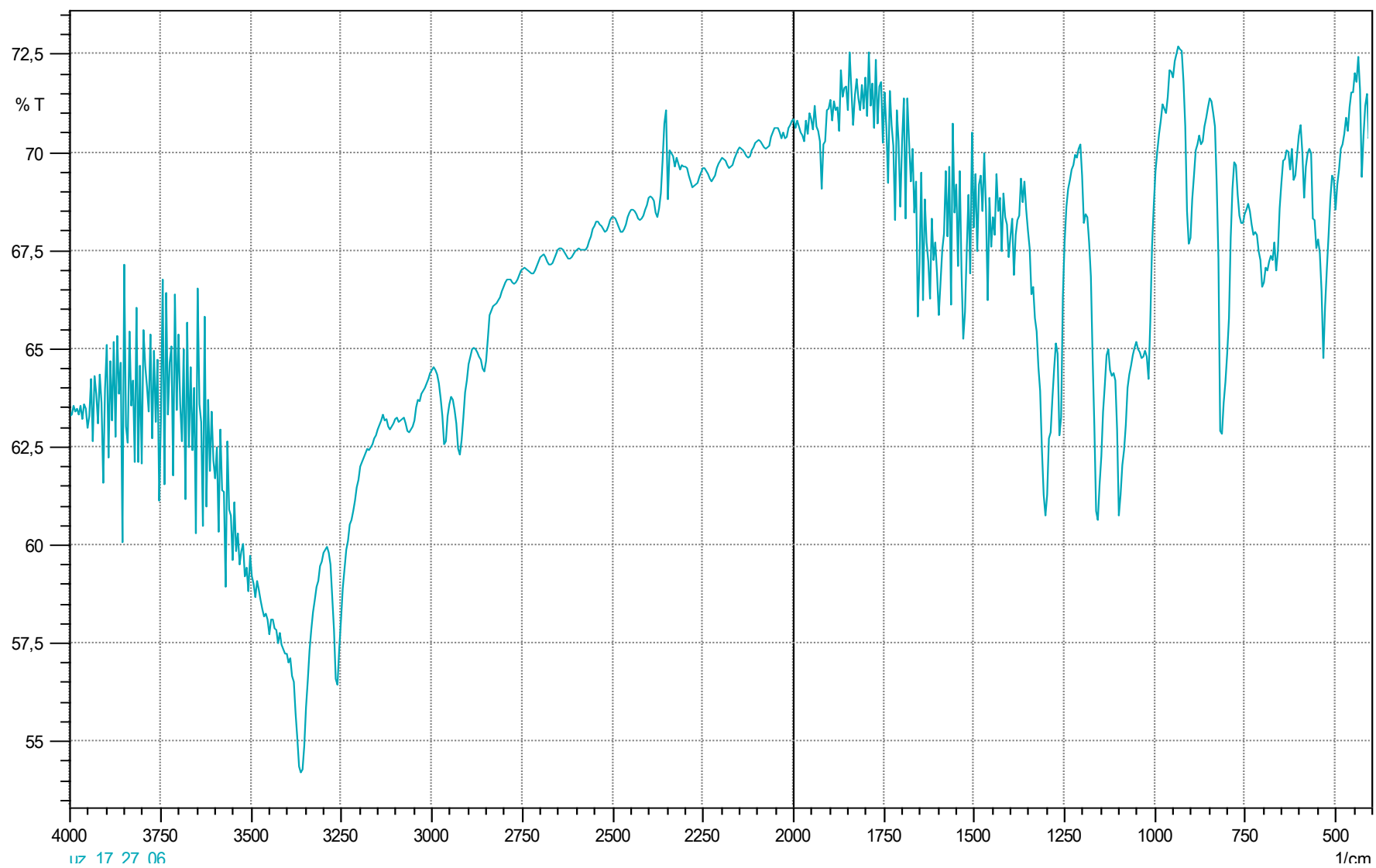


## 8.7. IR spektar spoja 3

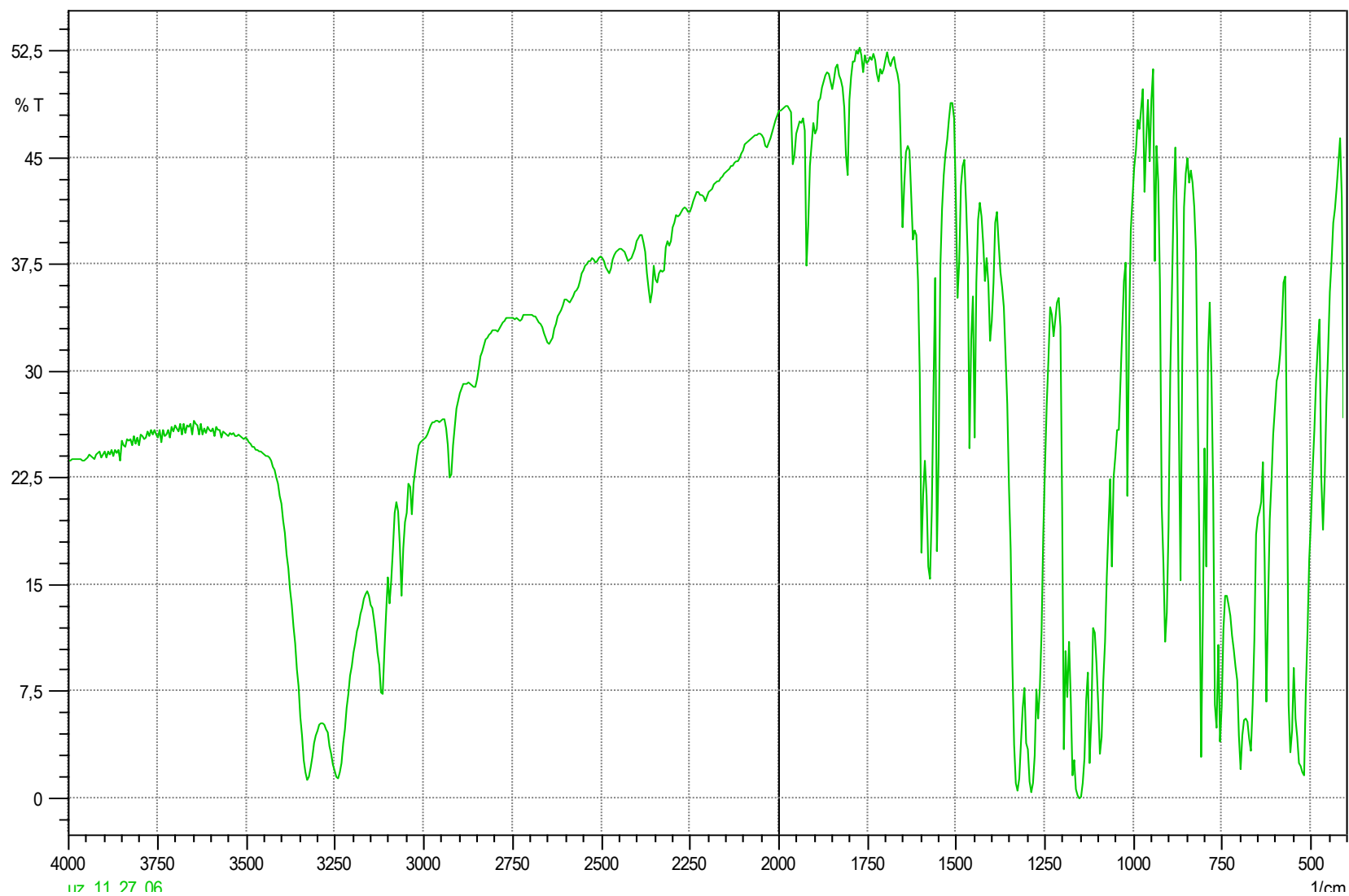




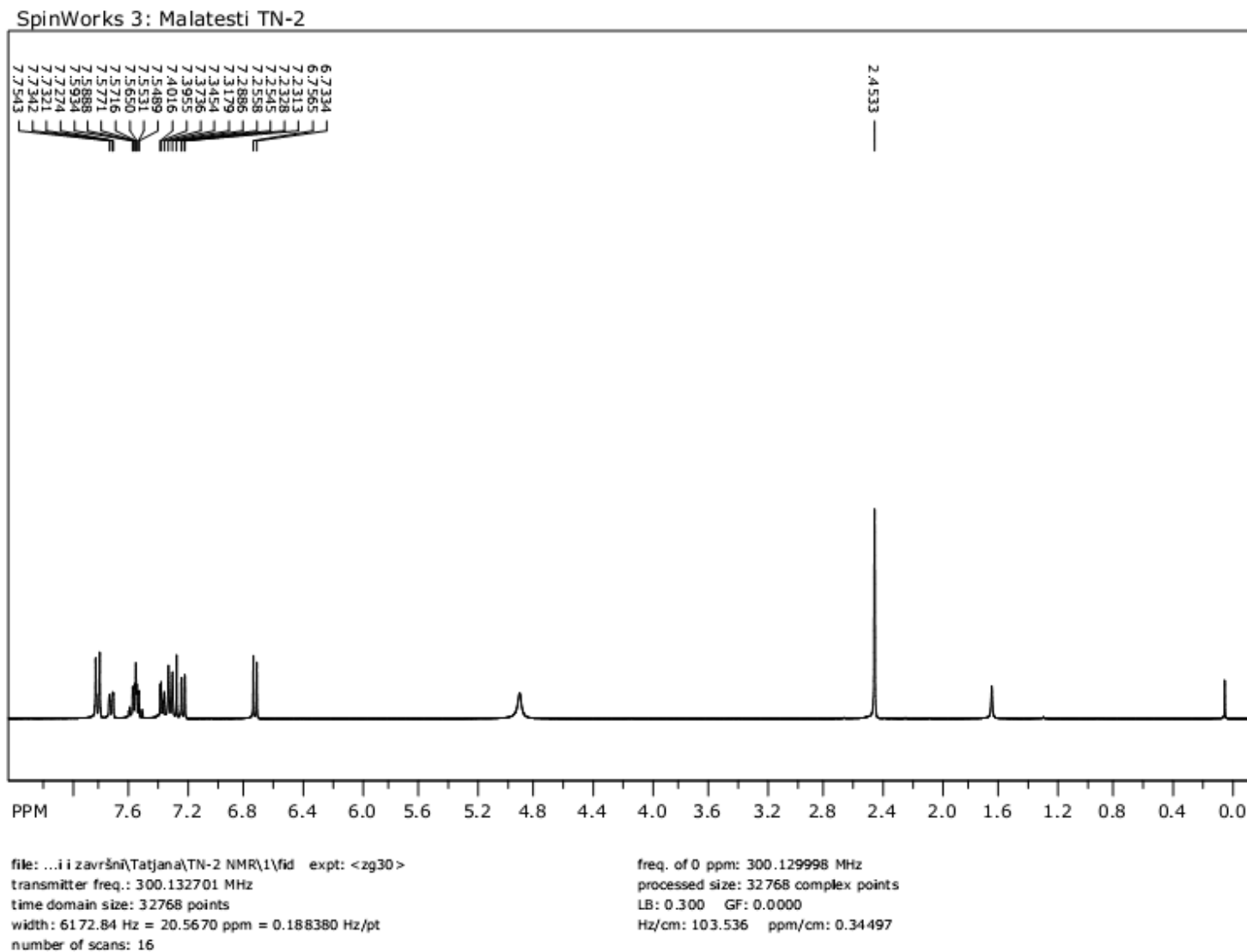
## 8.8. IR spektrar sulfilimina 15 s oksonom



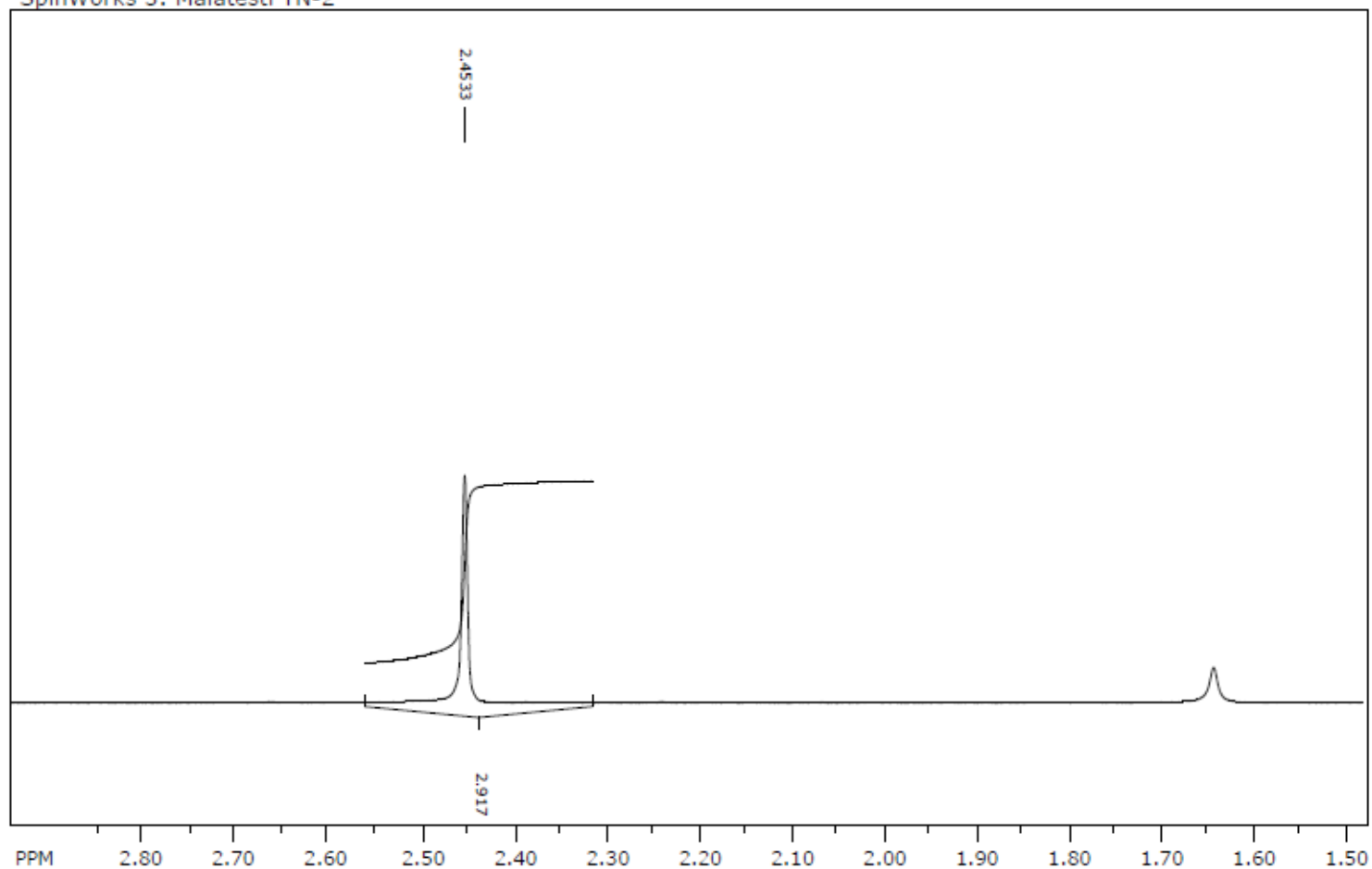
## 8.9. IR spektr spoja 17



## 8.10. $^1\text{H}$ NMR spektar spoja 17



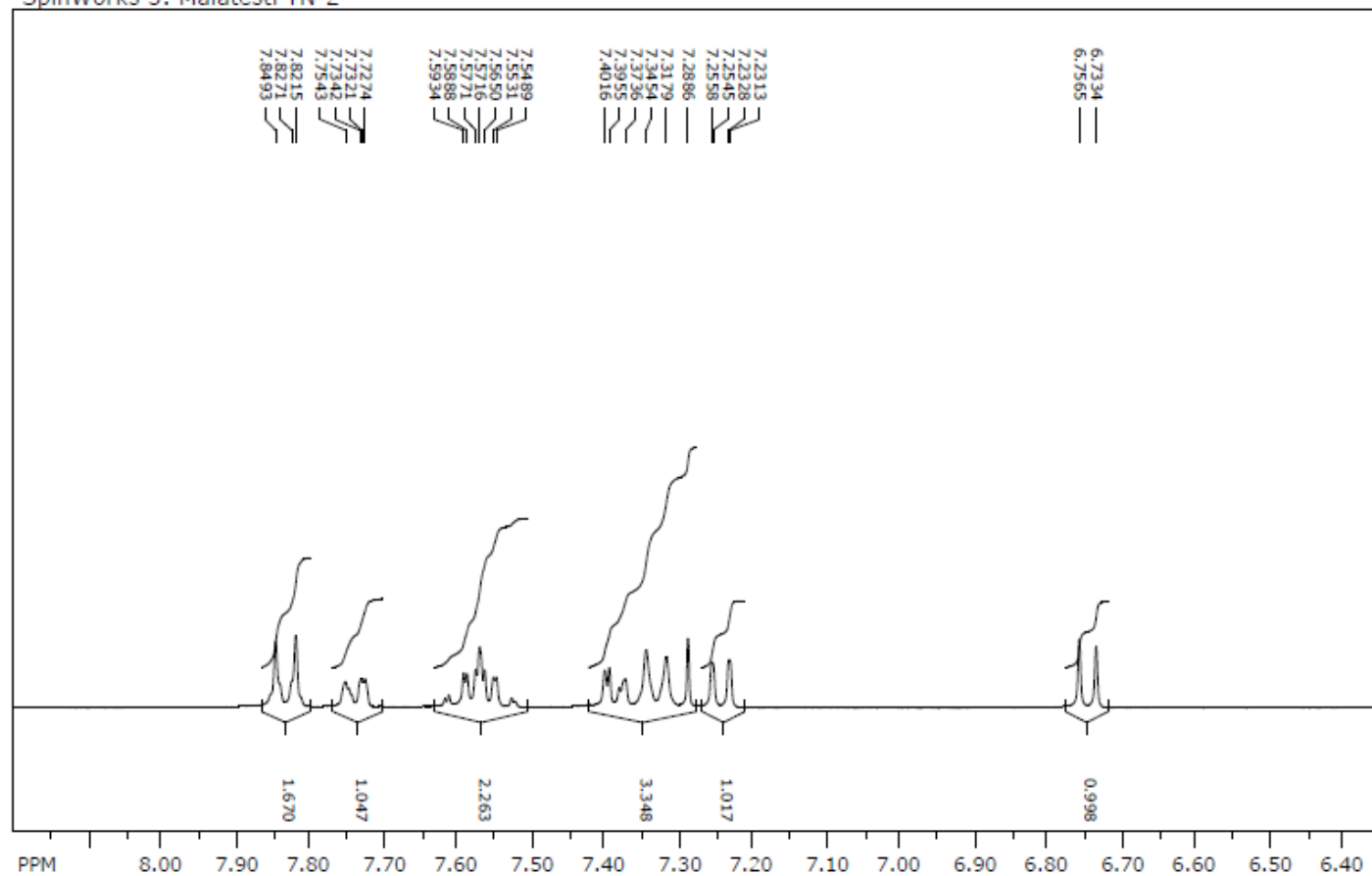
SpinWorks 3: Malatesti TN-2



file: ...i i završni\Tatjana\TN-2 NMR\1\fid exp: <zg30>  
 transmitter freq.: 300.132701 MHz  
 time domain size: 32768 points  
 width: 6172.84 Hz = 20.5670 ppm = 0.188380 Hz/pt  
 number of scans: 16

freq. of 0 ppm: 300.129998 MHz  
 processed size: 32768 complex points  
 LB: 0.300 GF: 0.0000  
 Hz/cm: 17.617 ppm/cm: 0.05870

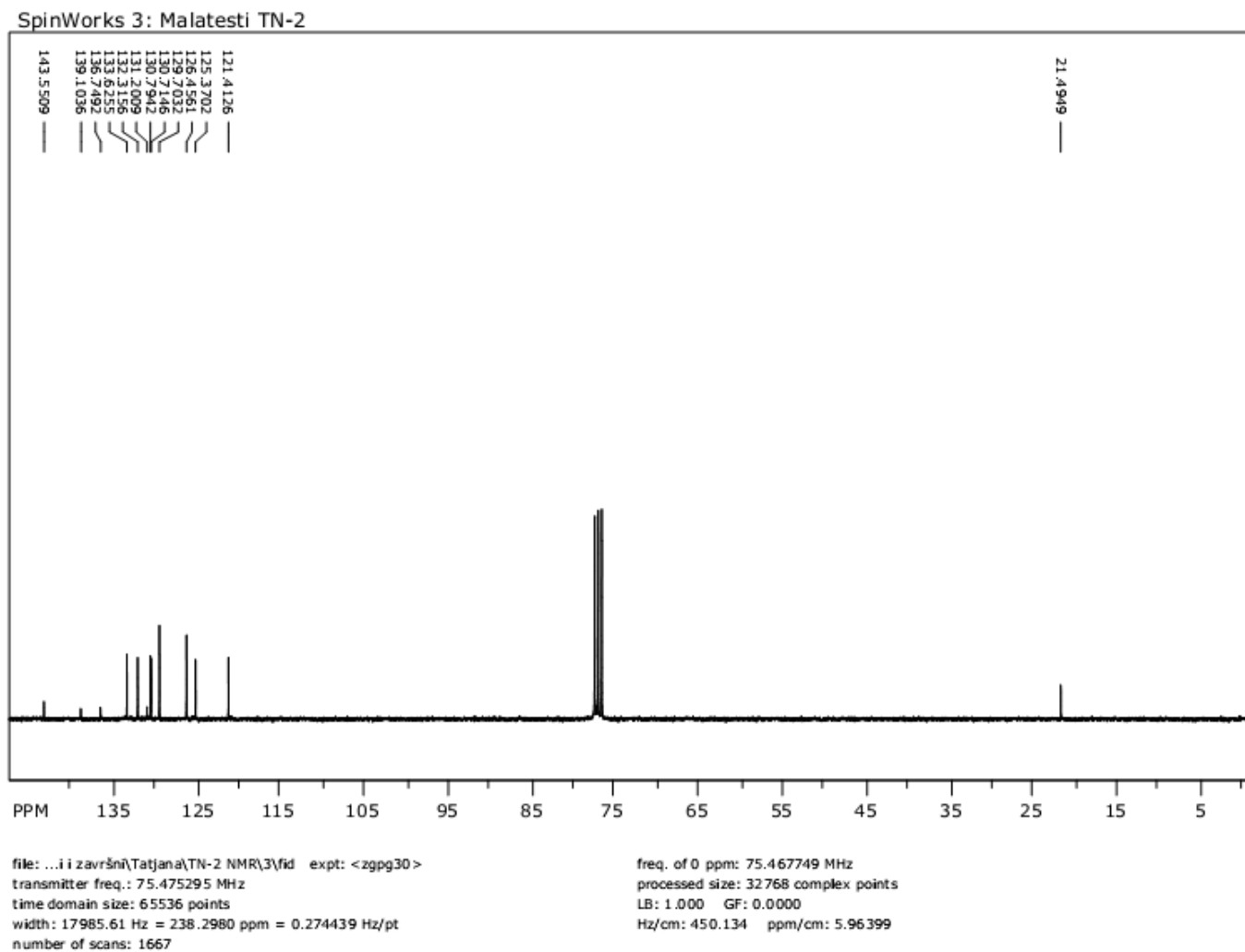
SpinWorks 3: Malatesti TN-2



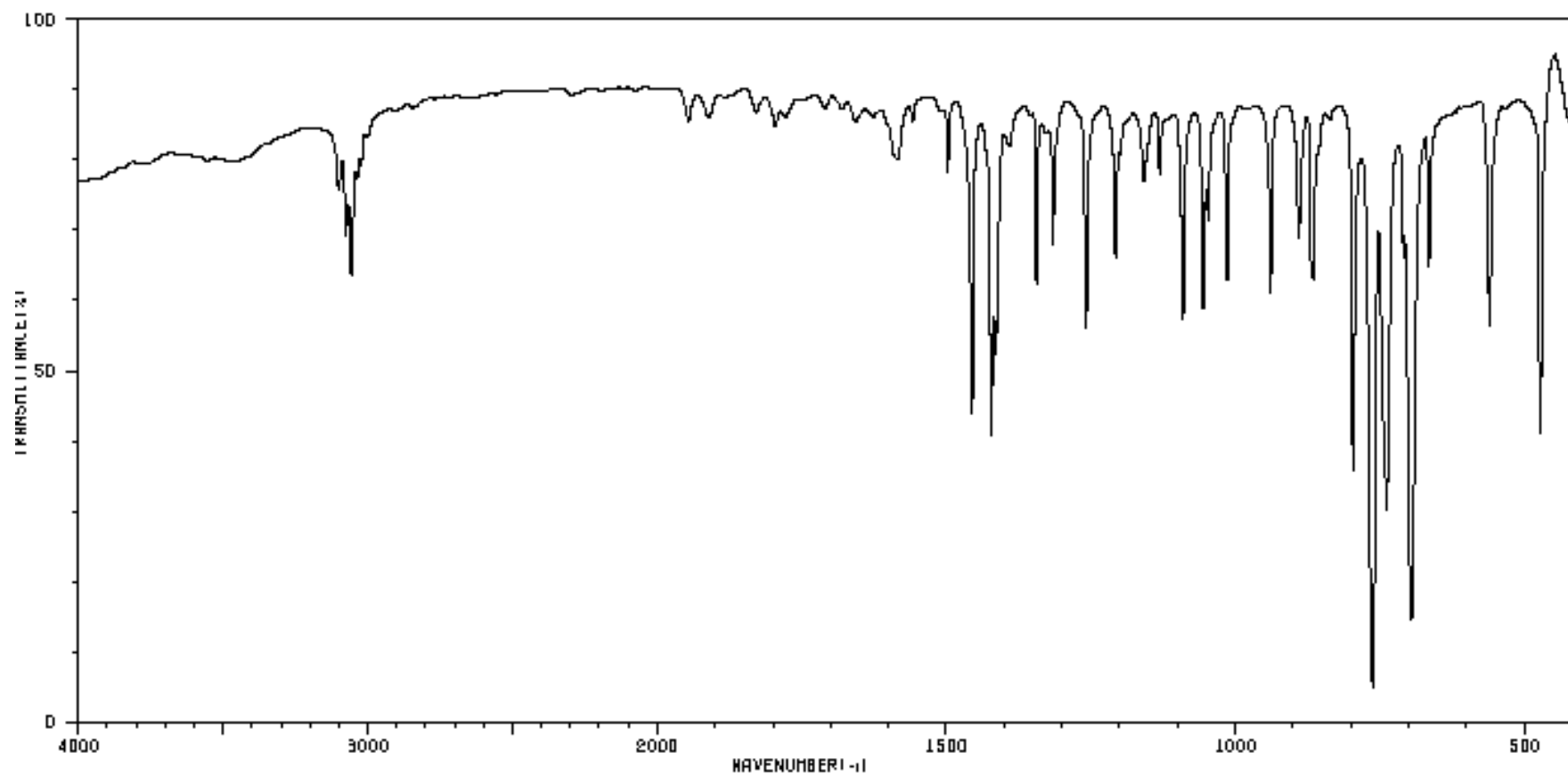
file: ...i i završni\Tatjana\TN-2 NMR\1\fid exp: <zg30>  
 transmitter freq.: 300.132701 MHz  
 time domain size: 32768 points  
 width: 6172.84 Hz = 20.5670 ppm = 0.188380 Hz/pt  
 number of scans: 16

freq. of 0 ppm: 300.129998 MHz  
 processed size: 32768 complex points  
 LB: 0.300 GF: 0.0000  
 Hz/cm: 22.225 ppm/cm: 0.07405

## 8.11. $^{13}\text{C}$ NMR spektar spoja 17



## 8.12. IR spektar spoja 1 [43]



### 8.13. IR spektar benzaldoksima

